

Aus der Herzchirurgischen Klinik und Poliklinik  
der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Direktor: Prof. Dr. med. Christian Hagl

**Perioperative Risikofaktoren für das Auftreten einer Protein-Losing-  
Enteropathie nach Fontan-Operation am Klinikum der Universität München**

**Dissertation zum Erwerb des Doktorgrades  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität München**

**vorgelegt von  
Fine Fischer  
aus Langenfeld (Rheinl.)**

**2021**

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München**

**Berichterstatter:**

Prof. Dr. med. Christian Hagl

**Mitberichterstatter:**

PD Dr. med. Florian Beigel

**Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:**

Frau Dr. med. L. Rosenthal

Prof. Dr. med. Robert Dalla- Pozza

**Dekan:**

Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

**Termin der mündlichen Prüfung:**

06.05.2021

## **A INHALTSVERZEICHNIS**

## **B ABBILDUNGSVERZEICHNIS**

## **C TABELLENVERZEICHNIS**

## **D ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS**

<b>1</b>	<b><u>EINLEITUNG</u></b>	<b>13</b>
<b>1.1</b>	<b>Das univentrikuläre Herz (SV)</b>	<b>13</b>
1.1.1	Das Hypoplastische Linksherzsyndrom (HLHS)	13
1.1.2	Trikuspidalatresie (TA)	15
1.1.3	Double inlet left ventricle (DILV)	16
1.1.4	Unbalancierter Atrioventrikulärer Septumdefekt (CAVSD)	17
1.1.5	Double outlet right ventricle (DORV)	18
<b>1.2</b>	<b>Die Entwicklung der Fontan-Operation</b>	<b>19</b>
<b>1.3</b>	<b>Operationstechnik</b>	<b>19</b>
1.3.1	Stufentherapie	19
1.3.2	Stufe- I	20
1.3.2.1	Aortapulmonaler Shunt	21
1.3.2.2	Bündelung der Pulmonalarterie	22
1.3.2.3	Damus-Kaye- Stansel- Anastomose	22
1.3.2.4	Modifizierte Norwood-Operation	23
1.3.3	Stufe- II (PCPC)	23
1.3.3.1	Bidirektionale obere cavopulmonale Anastomose (bidirektionale Glenn-Anastomose)	24
1.3.3.2	Hemi-Fontan-Operation	25
1.3.4	Stufe- III (TCPC)	26
1.3.4.1	Voraussetzungen	26
1.3.4.2	Herzkatheter	26
1.3.4.3	Extrakardiale totale Cavopulmonale Anastomose	27
1.3.4.4	Intrakardiale totale Kavopulmonale Anastomose	28
1.3.4.5	Fenestrierung	29
1.3.4.6	Überleben	30
<b>1.4</b>	<b>Protein-Losing-Enteropathie</b>	<b>30</b>
1.4.1	Allgemeines	30
1.4.2	Diagnostik	31
1.4.2.1	Alpha-1-Antitrypsin	31
1.4.3	Protein-Losing-Enteropathie nach Fontan-Operation	32
1.4.4	Pathophysiologie	33
1.4.4.1	Inflammation	33
1.4.4.2	Mesenteriale Durchblutung	34

1.4.4.3 Hoher zentralvenöser Druck	34
1.4.4.4 Lympathisches Gefäßsystem	35
1.4.5 Folgen der Protein-Losing-Enteropathie	36
1.4.6 Therapie	36
1.4.7 Perioperative Risikofaktoren	38
<b>2 <u>PATIENTEN UND METHODIK</u></b>	<b>39</b>
<b>2.1 Patientenauswahl und Studiendesign</b>	<b>39</b>
<b>2.2 Definition des Endpunktes</b>	<b>40</b>
<b>2.3 Erhobene Parameter</b>	<b>41</b>
2.3.1 Stammdaten	41
2.3.2 Präoperative Parameter	42
2.3.3 Intraoperative Parameter	43
2.3.4 Postoperative Parameter	44
<b>2.4 Statistische Auswertung</b>	<b>45</b>
<b>3 <u>ERGEBNISSE</u></b>	<b>46</b>
<b>3.1 Stammdaten</b>	<b>46</b>
<b>3.2 Vorangegangene Operationen</b>	<b>48</b>
3.2.1 Erst-Stufen Palliation	48
3.2.2 Partielle Cavopulmonale Anastomose	50
3.2.3 Weitere Operationen vor der totalen Cavopulmonalen Anastomose	50
<b>3.3 Präoperative Parameter</b>	<b>51</b>
3.3.1 Alter (Jahre), Größe (cm) , Gewicht (kg) und Body-Mass-Index (kg/m <sup>2</sup> )	51
3.3.2 Echokardiographisch ermittelte Werte	52
3.3.3 Herzkatheter	53
3.3.4 Laborwerte	54
3.3.5 Sonstige Werte	54
<b>3.4 Intraoperative Werte</b>	<b>55</b>
3.4.1 Operationstechnik	55
3.4.2 Herzlungen-Maschine	56
<b>3.5 Postoperative Parameter</b>	<b>57</b>
3.5.1 Verlauf auf der Intensivstation	57
3.5.2 Drainagen	58
3.5.3 Verlauf des Krankenhausaufenthalts	62
<b>4 <u>DISKUSSION</u></b>	<b>63</b>
<b>4.1 Präoperativ</b>	<b>63</b>
4.1.1 Ventrikelmorphologie	63
4.1.2 Vorangegangene Palliationen	64
4.1.2.1 Stufe-1	64
4.1.2.2 Partiiell Kavopulmonale Anastomose	66

4.1.3 Alter	67
4.1.4 Präoperativer pulmonalarterieller Druck	69
4.1.5 AV-Klappen- Insuffizienz	70
4.1.6 Präoperative Ausgangssituation	70
<b>4.2 Intraoperativ</b>	<b>71</b>
<b>4.3 Postoperativ</b>	<b>73</b>
4.3.1 Pleuradrainage	73
4.3.2 Intensivstation	74
4.3.3 Postoperativer Verlauf	75
<b>5 LIMITATIONEN</b>	<b>76</b>
<b>6 ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>77</b>
<b>7 LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>80</b>
<b>E DANKSAGUNG</b>	
<b>F EIDESSTATLICHE VERSICHERUNG</b>	

## **B ABBILDUNGSVERZEICHNIS**

**Abbildung 1 Hypoplastisches Linksherzsyndrom;** RV rechter Ventrikel, LV linker Ventrikel, RA rechter Vorhof, LA linker Vorhof, SVC Vena cava superior, IVC Vena cava inferior, Ao Aorta, PA Pulmonalarteriem PV Pulmonalvenen 1 hypoplastischer linker Ventrikel, 2 Aortenklappenatresie/-stenose 3 Mitralklappenatresie/-stenose, 4 hypoplastische Aorta ascendens, 5 Shunt auf Vorhofebene 6 offener Ductus arteriosus Botalli **14**

**Abbildung 2 Trikuspidalatresie;** RV rechter Ventrikel, LV linker Ventrikel, RA rechter Vorhof, LA linker Vorhof, SVC Vena cava superior, IVC Vena cava inferior, Ao Aorta, PA Pulmonalarteriem PV Pulmonalvenen; 1 hypoplastischer rechter Ventrikel, 2 Shuntverbindungs auf Ventrikelebene, 3 Trikuspidalatresie, 4 Shunt auf Vorhofebene, 5 hypoplastische Pulmonalarterie (optional bei Vorliegen einer Pulmonalatresie oder –stenose), 6 offener Ductus arteriosus Botalli ( bei Vorliegen einer Pulmonalatresie- oder stenose) **16**

**Abbildung 3 DILV mit L-TGA;** RV rechter Ventrikel, LV linker Ventrikel, RA rechter Vorhof, LA linker Vorhof, SVC Vena cava superior, IVC Vena cava inferior, Ao Aorta, PA Pulmonalarteriem PV Pulmonalvenen; 1 hypoplastischer rechter Ventrikel, 2 Foramen bulboventriculare, 3 AV-Klappe, 4 L-Transposition der großen Gefäße, funktionell aus einem Ventrikel entspringend **17**

**Abbildung 4 Double outlet right ventricle:** RV rechter Ventrikel, LV linker Ventrikel, RA rechter Vorhof, LA linker Vorhof, SVC Vena cava superior, IVC Vena cava inferior, Ao Aorta, PA Pulmonalarteriem PV Pulmonalvenen; 1 hypoplastischer linker Ventrikel, 2 Shunt auf Ventrikelebene, 3 Aorta und Pulmonalarterie entspringen aus einem rechten Ventrikel **18**

**Abbildung 5 Bidirektionale cavopulmonale Anastomose;** RV rechter Ventrikel, LV linker Ventrikel, RA rechter Vorhof, LA linker Vorhof, SVC Vena cava superior, IVC Vena cava inferior, Ao Aorta, PA Pulmonalarterien PV Pulmonalvenen; 1 Anastomose der SVC mit der PA, 2 Pulmonalarterienstumpf

**24**

**Abbildung 6 Hemifontan-Operation;** RA rechter Vorhof, PA Pulmonalarterien, Ao Aorta, SVC Vena cava superior; Der rechte Vorhof und die Vena cava superior werden mittels eines Patch mit der Pulmonalarterie anastomosiert (2), Mittels eines weiteren Patch wird die der Abfluss in den rechten Vorhof unterbunden (1), sodass der Blutfluss aus der Vena cava superior in die Pulmonalarterien umgeleitet wird (3) Das Blut der Vena cava inferior fließt weiterhin in den rechten Ventrikel.

**25**

**Abbildung 7 Extrakardiale cavopulmonale Anastomose;** RV rechter Ventrikel, LV linker Ventrikel, RA rechter Vorhof, LA linker Vorhof, SVC Vena cava superior, IVC Vena cava inferior, Ao Aorta, PA Pulmonalarterien PV Pulmonalvenen, EKP Extrakardiale Prothese; 1 Anastomose der IVC mit der PA mittels Prothese, 2 Anastomose der SVC mit der PA, 3 Pulmonalarterienstumpf

**28**

**Abbildung 8 Patientenauswahl**

**40**

**Abbildung 9 Verteilung der Ventrikelmorphologie des Systemventrikels** in den Gruppen der Patienten mit und ohne PLE In der PLE-Gruppe lag in 70 % ein Systemventrikel mit rechtsventrikulärer Morphologie vor in der Vergleichsgruppe nur in 55,46%. Der Anteil der Patienten mit einem morphologisch rechten Ventrikel ist in der PLE-Gruppe größer als in der Vergleichsgruppe. Dieser Unterschied ist nicht signifikant.

**47**

**Abbildung 10 Alter zum Zeitpunkt der Erst-Stufen Palliation.** Verglichen wurden die Operationszeitpunkte innerhalb der Gruppe der HLHS Patienten. Hier wurden die Patienten der PLE-Gruppe früher operiert, als die Patienten der Vergleichsgruppe. In der Gruppe der Patienten mit SV gab es keinen Unterschied zwischen der PLE-Gruppe und der Vergleichsgruppe;  $p=0,074$ . Zur besseren graphischen Darstellung wurde ein Patient aus der Abbildung ausgeschlossen. Angaben des ausgeschlossenen Patienten : SV, PLE-frei, Alter bei Erst-Stufen Palliation 316 Tage. **49**

**Abbildung 11 Verteilung der angewendeten Operationstechniken zur Norwood-I Operation.** Unter den Patienten, die einen Sano-Shunt erhielten, ist der Anteil der Patienten größer, die später eine PLE entwickeln, als in der Gruppe der Patienten, die einen mBT-Shunt erhielten;  $p=0,3$  **49**

**Abbildung 12 Altersboxplot zum Zeitpunkt der TCPC.** Die rote Linie entspricht dem in den Deutschen Leitlinien für univentrikuläre Herzen empfohlenen spätesten Zeitpunkt zu dem die TCPC durchgeführt werden sollte (36 Monate). [1] In der PLE-Gruppe ist ein Trend zu höherem Alter erkennbar ( $p=0,616$ ), außerdem liegt ein größerer Anteil der Patienten in der PLE-Gruppe über dem empfohlenen maximalen Alter ( $p=0,477$ ) **52**

**Abbildung 13 AV-Klappeninsuffizienz.** In der Vergleichsgruppe ist der Anteil derer, die keine AV-Klappeninsuffizienz haben größer als in der PLE-Gruppe. Hochgradige AV-Klappeninsuffizienzen treten nur in der PLE-Gruppe auf;  $p=0,02$  **53**



**Abbildung 14 Verwendete Prothesengrößen in mm.** In beiden Gruppen wurde zum größten Teil eine 18mm Prothese verwendet. Es gibt keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Prothesengröße in den beiden Gruppen;  $p=0,18955$

**Abbildung 15 Dauer der Intensivmedizinischen Betreuung.** Unter den Patienten, die länger als 5 Tage auf Intensivstation lagen ist der Anteil der Patienten, die später eine PLE entwickeln höher als unter den Patienten, die maximal 5 Tage auf der Intensivstation verbrachten;  $p=0,502$  **58**

**Abbildung 16 Boxplot zur Lagedauer der Pleuradrainage** In der PLE-Gruppe zeigt sich ein Trend zu einer längeren Liegedauer der Pleuradrainage;  $p=0,087$  **59**

**Abbildung 17 Patienten mit langer Pleuradrainagezeit.** Der Anteil der Patienten, der eine Pleuradrainage länger als 14 Tage benötigte war in der PLE-Gruppe größer als in der Vergleichsgruppe;  $p=0,024$  **60**

**Abbildung 18 Bedarf an Humanalbumin.** In der PLE-Gruppe benötigten die Patienten, bei denen eine Substitution notwendig war, mehr Humanalbumin als in der Vergleichsgruppe;  $p=0,221$  **62**

## **C Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1 Maße zum Zeitpunkt der TCPC	41
Tabelle 2 Operationen vor TCPC	42
Tabelle 3 präoperative Werte	43
Tabelle 4 Intraoperative Parameter	44
Tabelle 5 Postoperativer Verlauf	44
Tabelle 6 Geschlechterverteilung Die Geschlechterverteilung unterscheidet sich nicht in der PLE-Gruppe und der Vergleichsgruppe; $p=0,097$	46
Tabelle 7 Vorliegende Herzfehler In der PLE Gruppe war der Anteil der HLHS Patienten nicht signifikant höher als in der Vergleichsgruppe; $p=1,0$	46
Tabelle 8 Alter zum Zeitpunkt einer Erst-Stufen-Palliation bzw. einer PCPC. Angaben als Median mit Range. Es lag kein Altersunterschied zum Zeitpunkt der ersten Palliation oder der PCPC vor. $P=0,160$ bzw $0,233$	48
Tabelle 9 Gewicht, Größe und BMI zum Zeitpunkt der PCPC.	51
Tabelle 10 Präoperative Parameter	54
Tabelle 11 Drainageverluste	61

## **D ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS**

A.	Arterie
A1AT	Alpha-1-Antitrypsin
Abb.	Abbildung
ASD	Atrialer Septumdefekt
AV-Klappe	Atrioventrikularklappe
BMI	Body Mass Index
bzw.	beziehungsweise
CAVSD	Kompletter (totaler) Atrioventrikulärer Septumdefekt
CI	Cardiac Index
dl	Deziliter
DILV	Double-inlet left ventricle
DORV	Double-outlet right ventricle
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
g	Gramm
HGF	Hepatocyte Growth Factor
HTX	Herztransplantation
HLHS	Hypoplastisches Linksherzsyndrom
i.V.	intravenös
KUM	Klinikum der Universität München
MCT	Medium Chain Triglyceride
mBT-Shunt	modifizierter Blalock Taussig Shunt
mg	Milligramm
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
PB	Plastic bronchitis

PCPC	Partielle Cavopulmonale Konnektion
PDA	persistierender Ductus arteriosus
PLE	Protein-Losing-Enteropathie
RPA	rechte Pulmonalarterie
RV	rechter Ventrikel
RV-PA-Shunt	Rechtsventrikulärer-pulmonalarterieller Shunt
s.	siehe
s.c.	subcutan
SV	Singleventricle
TCPC	Totale Cavopulmonale Konektion
TA	Trikuspidalatresie
V.	Vene
WE	Wood-Einheiten
ZVD	Zentralvenöser Druck

# **1 EINLEITUNG**

## **1.1 Das univentrikuläre Herz (SV)**

Unter dem Oberbegriff „univentrikuläres Herz“ wird eine Gruppe Herzvitien zusammengefasst, bei denen nicht zwei Ventrikel vollständig mit Einlass- und Pumpteil angelegt sind. Diese Gruppe wird gebildet aus dem Double inlet left ventricle (DILV), der Trikuspidalatresie (TA) und dem Hypoplastischen Linksherzsyndrom (HLHS). Die Gruppe der funktionellen univentrikulären Herzen besteht aus jeglichen Herzfehlern, welche nicht grundsätzlich nur einen angelegten Ventrikel aufweisen, sondern bei denen im Individualfall eine biventrikuläre Korrektur unmöglich ist. Typische Beispiele für diese Gruppe sind der unbalancierte Atrioventrikuläre Septumdefekt (AVSD), der Double outlet right ventricle (DORV) oder eine Pulmonalatresie mit intaktem Ventrikelseptum [1].

Unabhängig von dem zugrunde liegenden Vitium ist zu unterscheiden, ob der dominante Systemventrikel morphologisch ein rechter oder ein linker Ventrikel ist. Aktuelle Studien zeigen, dass ein morphologisch rechter Systemventrikel mit einem schlechteren Langzeitüberleben in Verbindung gebracht werden kann [2, 3].

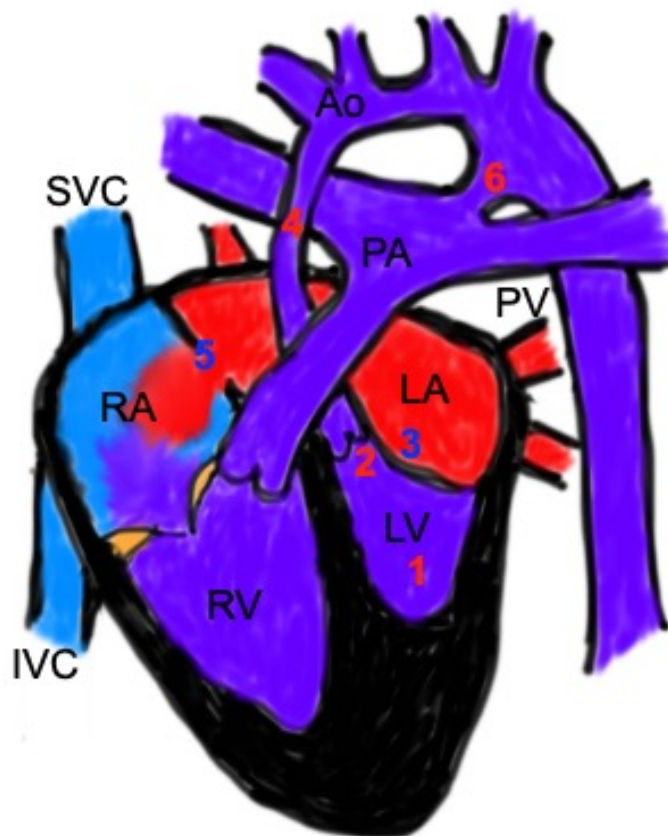
Im Folgenden werden Anatomie und Hämodynamik der häufigsten Vitien, welche mittels einer univentrikulären palliativen Korrektur nach Fontan behandelt werden, erläutert.

### **1.1.1 Das Hypoplastische Linksherzsyndrom (HLHS)**

Eine Unterentwicklung des linksventrikulären Ein- oder Ausflusstraktes hat eine unzureichende Ausbildung des linken Ventrikels zur Folge. Es können verschiedene Kombinationen aus Aortenstenose oder –atresie und Mitralstenose oder –atresie vorliegen. Mit dem HLHS einhergehend ist meist eine Hypoplasie der Aorta

ascendens und des Aortenbogens. Die Hypoplasie der Strukturen kann dabei je nach Manifestation unterschiedlich ausgeprägt sein [4-7].

Die Systemperfusion bei Patienten mit HLHS ist ductusabhängig. Kommt es nach der Geburt zum Verschluss des Ductus arteriosus ist keine ausreichende Systemperfusion mehr gewährleistet. Folglich kommt es zu einem kardiogenen Schock. Die entscheidenden Faktoren für das Überleben bis eine palliative Korrektur möglich ist sind das Offenhalten des DA mittels Prostaglandin-E-Infusion, sowie eine unrestriktive Kommunikation auf Vorhofebene [1, 4, 5].



Quelle: Eigene Darstellung

**Abbildung 1 Hypoplastisches Linksherzsyndrom;** RV rechter Ventrikel, LV linker Ventrikel, RA rechter Vorhof, LA linker Vorhof, SVC Vena cava superior, IVC Vena cava inferior, Ao Aorta, PA Pulmonalarterie PV Pulmonalvenen 1 hypoplastischer linker Ventrikel, 2 Aortenklappenatresie/-stenose 3 Mitralklappenatresie/-stenose, 4 hypoplastische Aorta ascendens, 5 Shunt auf Vorhofebene 6 offener Ductus arteriosus

### **1.1.2 Trikuspidalatresie (TA)**

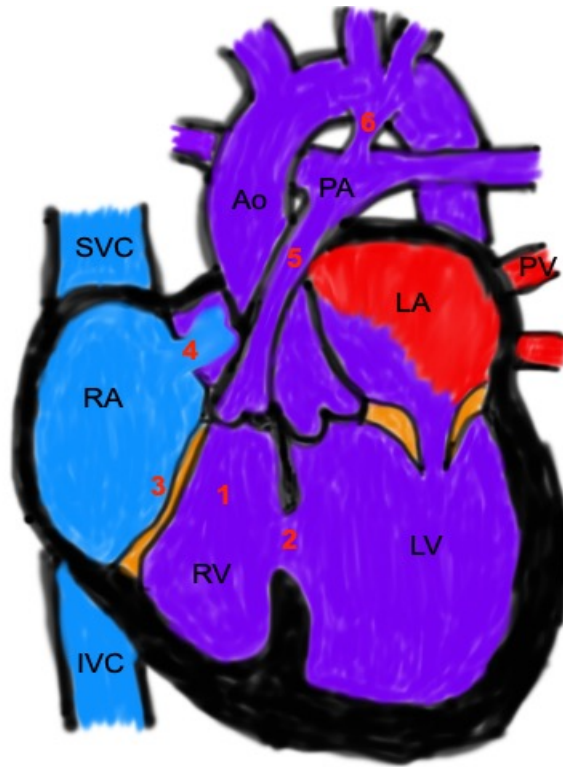
Durch das Fehlen einer Verbindung zwischen rechtem Vorhof und rechtem Ventrikel kommt es zur Hypoplasie des rechten Ventrikels. Das Ausmaß der Hypoplasie wird durch die Größe des Ventrikelseptumdefektes (VSD) bestimmt, welcher den einzigen Füllungsweg des RV darstellt. Eine Kommunikation auf Vorhofebene muss ebenfalls bestehen, über die das systemvenöse Blut aus dem rechten Vorhof in den linken Vorhof abfließen kann. Der linke Ventrikel enthält Mischblut aus system- und pulmonalvenösem Blut [4, 7-9].

Die Einteilung der TA erfolgt anhand der Stellung der großen Gefäße. Es wird unterschieden in Typ I (Normalstellung der großen Arterien), Typ II (d-Transposition der großen Arterien) und Typ III (abnormale Stellung der großen Arterien außer d-Transposition). Bei Normalstellung der großen Gefäße findet die Lungenperfusion über den VSD statt. Im Falle einer Typ II TA wird die Lunge aus dem linken Ventrikel durchblutet. Meist liegt in diesem Fall eine gesteigerte Lungenperfusion vor, während die Systemperfusion über den VSD erfolgt [4, 8].

Des Weiteren wird eine Einteilung in Untergruppen vorgenommen. Das Vorliegen einer Pulmonalatresie wird als Untergruppe a bezeichnet, das Vorliegen einer Pulmonalstenose fällt in die Untergruppe b und die Untergruppe c bezeichnet eine normale Pulmonalklappenfunktion [4, 8, 9].

Ist das Ventrikelseptum intakt oder liegt eine Pulmonalatresie vor ist die Lungen- bzw. Systemperfusion ductusabhängig [4].

Die Therapieentscheidung richtet sich nach Ausprägung der Lungendurchblutung [4, 8].



Quelle: Eigene Darstellung

**Abbildung 2 Trikuspidalatresie;** RV rechter Ventrikel, LV linker Ventrikel, RA rechter Vorhof, LA linker Vorhof, SVC Vena cava superior, IVC Vena cava inferior, Ao Aorta, PA Pulmonalarterie PV Pulmonalvenen; 1 hypoplastischer rechter Ventrikel, 2 Shuntverbindungs auf Ventrikelebene, 3 Trikuspidalatresie, 4 Shunt auf Vorhofebene, 5 hypoplastische Pulmonalarterie (optional bei Vorliegen einer Pulmonalatresie oder –stenose), 6 offener Ductus arteriosus ( bei Vorliegen einer Pulmonalatresie- oder stenose)

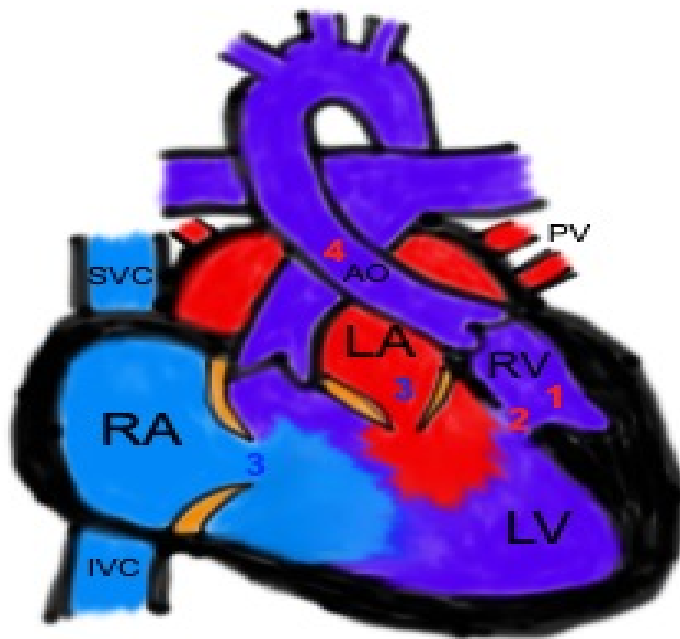
### 1.1.3 Double inlet left ventricle (DILV)

Münden beide Vorhöfe über eine gemeinsame AV-Klappe in einen morphologisch linken Ventrikel, liegt ein DILV vor. Der rechte Ventrikel ist nur rudimentär angelegt und über einen VSD, welcher in diesem Fall als Foramen bulboventriculare bezeichnet wird, mit dem linken Ventrikel verbunden. Häufig ist ein DILV mit einer L-Transpositionstellung der großen Arterien kombiniert. Die Aorta entspringt dann aus dem rudimentär angelegten rechten Ventrikel. Funktionell entspringen beide Gefäße aus einem Ventrikel und enthalten Mischblut [4, 7, 9].

Für die Hämodynamik und damit für die Therapieentscheidung ist die Lungendurchblutung entscheidend. Im Falle einer Pulmonalatresie ist die Lungendurchblutung ductusabhängig. Liegt eine Pulmonalstenose vor ist die



Lungendurchblutung eingeschränkt. In einigen Fällen liegt auch eine Hyperperfusion der Lunge vor. In dieser Situation kann das Vorliegen einer Pulmonalstenose die Lunge vor einer vermehrten Durchblutung schützen und führt so zu einer ausgeglichenen Situation zwischen Lungen- und Systemperfusion [4, 7].



Quelle: Eigene Darstellung

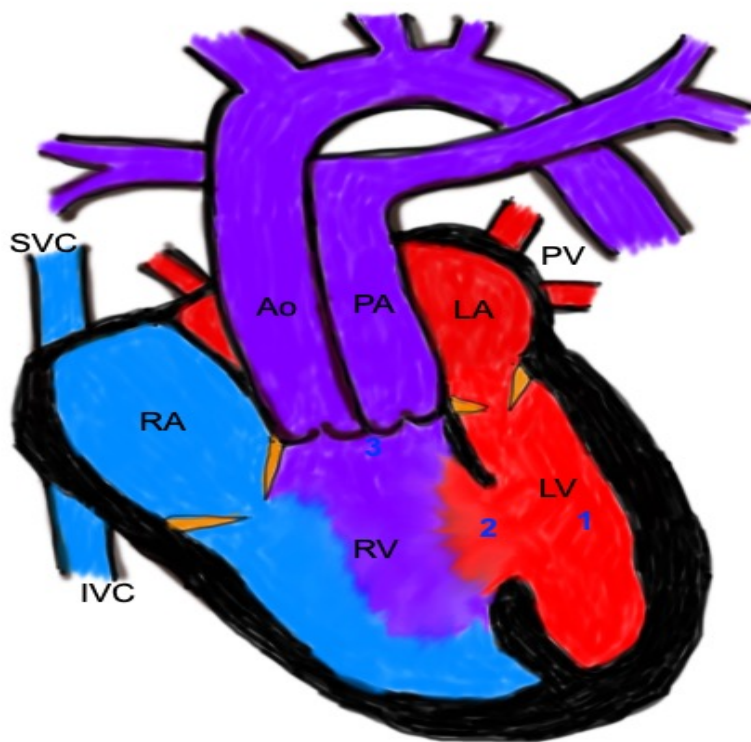
**Abbildung 3 DILV mit L-TGA;** RV rechter Ventrikel, LV linker Ventrikel, RA rechter Vorhof, LA linker Vorhof, SVC Vena cava superior, IVC Vena cava inferior, Ao Aorta, PA Pulmonalarteriem PV Pulmonalvenen; 1 hypoplastischer rechter Ventrikel, 2 Foramen bulboventriculara, 3 AV-Klappe, 4 L-Transposition der großen Gefäße, funktionell aus einem Ventrikel entspringend

#### 1.1.4 Unbalancierter Atrioventrikulärer Septumdefekt (CAVSD)

Als AVSD wird eine Kombination von Defekten der atrioventrikulärklappennahen Anteile von Ventrikel- und Vorhofseptum, sowie einem Defekt der AV-Klappe selbst, bezeichnet. Es gibt eine gemeinsame AV-Klappe für beide Ventrikel. Diese kann entweder zwei getrennte oder eine gemeinsame Öffnung haben. Die Defekte in Vorhof- und Ventrikelseptum können unterschiedlich stark ausgeprägt sein. Von einem unbalancierten AVSD spricht man, wenn einer der Ventrikel hypoplastisch ist. In diesem Fall ist eine biventrikuläre Korrektur nicht möglich [4, 7, 9, 10].

### 1.1.5 Double outlet right ventricle (DORV)

Entspringen sowohl Pulmonalarterie, als auch Aorta aus dem rechten Ventrikel wird von einem DORV gesprochen. Ein VSD ist der einzige Abfluss aus dem linken Ventrikel. Eine Einteilung erfolgt je nach Lage des VSD zu den großen Arterien. Die Beziehung des VSD zu den großen Gefäßen und das Vorhandensein einer Pulmonalstenose entscheiden über die Hämodynamik. Eine univentrikuläre Korrektur ist notwendig, wenn der VSD ohne direkten Bezug zu den großen Gefäßen liegt, eine Umleitung des linksventrikulären Blutes zur Aorta ist dann nicht möglich [4, 7, 11].



Quelle: Eigene Darstellung

**Abbildung 4 Double outlet right ventricle:** RV rechter Ventrikel, LV linker Ventrikel, RA rechter Vorhof, LA linker Vorhof, SVC Vena cava superior, IVC Vena cava inferior, Ao Aorta, PA Pulmonalarterie PV Pulmonalvenen; 1 hypoplastischer linker Ventrikel, 2 Shunt auf Ventrikelebene, 3 Aorta und Pulmonalarterie entspringen aus einem rechten Ventrikel

## **1.2 Die Entwicklung der Fontan-Operation**

1971 veröffentlichten Francis Fontan und Eugene Baudet eine Operationstechnik mit der sie eine funktionelle Korrektur der TA schaffen wollten [12]. Damit ging Francis Fontan als Namensgeber der heutzutage als Fontanisierung bezeichneten operativen Trennung der beiden Kreisläufe als Palliationsstrategie für univentrikuläre Herzen in die medizinische Geschichte ein.

Fontan übernahm die schon 1958 von Glenn veröffentlichte Anastomose der Vena cava superior (VCS) mit der rechten Pulmonalarterie [13]. Zusätzlich stellte er eine Anastomose zwischen der rechten Pulmonalarterie und dem rechten Vorhof her. Der ASD wurde verschlossen und Klappen zwischen rechtem Atrium und VCI, sowie zur rechten Pulmonalarterien hin eingesetzt. Der rechte Vorhof sollte dabei die Funktion des fehlenden rechten Ventrikels übernehmen [12].

Bis zum heutigen Zeitpunkt wurde die Fontan-Operation stetig weiterentwickelt und gilt heute nicht mehr nur als Palliationsstrategie bei TA, sondern als Therapieoption für sämtliche nicht biventrikulär korrigierbaren Vitien.

## **1.3 Operationstechnik**

### **1.3.1 Stufentherapie**

Durch Norwood et. al wurde 1993 die stufenweise Korrektur eingeführt. Sie konnten zeigen, dass es durch die einzeitige Korrektur und damit die rapide Volumenentlastung des Systemventrikels, zu Veränderungen der Ventrikelgeometrie kommt, welche Einfluss auf die diastolische Funktion haben. In ihrer Studie konnten sie eine Reduktion der frühen postoperativen Sterblichkeit durch die Einführung einer Hemi-Fontan-Operation zeigen [14].

Heute führt der Weg zur Fontan-Zirkulation im Regelfall über drei Schritte.

Innerhalb der Neonatalperiode soll eine ausgeglichene Perfusion des Lungen- und Systemkreislaufes hergestellt werden, um sowohl eine Erhöhung des pulmonalarteriellen Widerstandes, als auch eine Volumenüberladung des Systemventrikels zu vermeiden. Zusätzlich muss eine ausreichende Kommunikation auf Vorhofebene sichergestellt werden. Stenosen im Bereich der Pulmonalarterien und des systemventrikulären Ausflusstraktes müssen beseitigt werden [1, 15-17].

Die zweite Stufe der Palliation, auch partielle cavopulmonale Konnektion (PCPC) genannt, sollte zwischen dem 3. und 6. Lebensmonat stattfinden [1, 7, 17]. Sie dient der frühestmöglichen Volumenentlastung des Systemventrikels zum Schutz des Myokards durch Umleitung des Blutes der oberen Hohlvene direkt in die Pulmonalarterien. Die Voraussetzung hierfür ist ein normaler pulmonalarterieller Widerstand. Gleichzeitig sollten weitere kardiale Anomalien zu diesem Zeitpunkt korrigiert werden. Gängig sind die bidirektionale obere cavopulmonale Anastomose (Glenn-Anastomose) und die Hemi-Fontan-Operation [7, 16].

Die totale cavopulmonale Anastomose (TCPC) ist der letzte Schritt zur vollständigen Fontan-Zirkulation. Die Komplettierung sollte zwischen dem 2. und 3. Lebensjahr stattfinden [1, 17-19]. Die Fontan-Komplettierung kann entweder mittels Intra- oder Extrakardialer-Technik erfolgen [1, 7, 17].

### **1.3.2 Stufe- I**

In der Neonatalperiode ist die notwendige Palliation abhängig von der vorliegenden hämodynamischen Situation. Ziel ist es eine möglichst ausgeglichene Situation zwischen System- und Pulmonalperfusion zu schaffen [1].

Liegt eine verminderte Lungendurchblutung vor, muss eine aortopulmonale Shunt-Anlage erfolgen, um zum einen eine ausreichende Sauerstoffversorgung zu gewährleisten und zum zweiten ein Wachstum der Lungengefäße zu ermöglichen [1, 15, 16]. Bei einer Hyperperfusion der Lunge kann im Falle einer ausreichenden

Systemperfusion ein pulmonalarteriell Banding erfolgen. Dadurch sind die Lungengefäße geschützt und eine Erhöhung des pulmonalarteriellen Widerstandes wird vermieden [15, 16]. Aufgrund von negativen Langzeitfolgen ist die Bändelung der Pulmonalarterie heutzutage eher zweitrangig. Erste Wahl wäre das Anlegen einer Damus-Kaye-Stansel-Anastomose (DKS) [1, 4]. Ist eine ausreichende Perfusion durch eine Ausflusstraktobstruktion nicht gewährleistet sollte immer eine DKS erfolgen [1, 15].

Eine Sondergruppe stellen hier die Patienten mit HLHS dar. In dieser Patientengruppe liegt immer eine Obstruktion des systemventrikulären Ausflusstraktes vor. Es wird eine sogenannte modifizierte Norwood-Operation, entweder mit Anlage eines modifizierte Blalock-Taussig Shunts (mBT-Shunt) oder eines Sano-Shunts (RV-PA-Shunt) durchgeführt [15, 17].

In einigen Fällen liegt auch ohne die Durchführung eines Banding oder der Anlage eines Shunts eine ausgeglichene Perfusionssituation vor. In diesem Fall wird die PCPC als Primäreingriff durchgeführt.

#### **1.3.2.1 Aortopulmonaler Shunt**

Die gängigste Technik zur Sicherstellung der pulmonalen Perfusion ist der mBT-Shunt. Hierbei wird die rechte A. subclavia längs eröffnet und mit einer Rohrprothese anastomosiert. Die Länge der Prothese muss der vorliegenden Anatomie angepasst werden. Die korrekte Länge ist entscheidend, um eine torsionsfreie Lage zu garantieren und somit die Gefahr für Stenosen zu verringern. Die distale Seite der Rohrprothese wird mit der rechten A. pulmonalis anastomosiert.

Besteht ein PDA sollte dieser im Rahmen der Operation verschlossen werden.

Ziel der Operation ist eine arterielle Sauerstoffsättigung bei 75 - 85 % zu erreichen [15, 16]. Da über den mBT-Shunt sowohl in der Systole, als auch in der Diastole ein

Fluss zum Pulmonalengefäßsystem hin besteht, kann es zu einem koronarem steal-Phänomen kommen [20]. Die vor allem in der Diastole durchbluteten Koronargefäße werden vermindert durchblutet.

Alternativ zum mBT-Shunt kann ein zentral liegender Shunt zwischen Aorta ascendens und der zentralen Pulmonalarterie angelegt werden. Während die Anlage eines mBT-Shunts ohne eine HLM möglich ist, wird für die Anlage eines zentralen Shunts eine HLM benötigt [16].

#### **1.3.2.2 Bändelung der Pulmonalarterie**

Im Bereich der Bändelung müssen Aorta und Truncus pulmonalis voneinander separiert werden. Die Pulmonalarterie wird dann mit einem Textilband umschlungen, welches mittels eines Metallclips zugezogen wird. Die Pulmonalarterie wird dann schrittweise unter Beobachtung der hämodynamischen Parameter eingeeengt. Über der Bändelung sollte ein Druckgradient zwischen 30 und 60 mmHg liegen. Die arterielle Sauerstoffsättigung sollte zwischen 75 bis 85% betragen und die Blutdruckwerte sollten im Normbereich liegen. Zum Abschluss wird das Bändchen an der Wand der Pulmonalarterie fixiert, um eine Dislokation zu verhindern [15, 16].

#### **1.3.2.3 Damus-Kaye- Stansel- Anastomose**

Zur Anlage einer Damus-Kaye-Stansel-Anastomose ist eine extrakorporale Zirkulation notwendig. Der Pulmonalarterienstamm wird vor der Bifurkation durchtrennt und der distale Teil verschlossen. Der proximale Teil wird End-zu-Seit mit der Aorta ascendens anastomosiert [15]. Der Pulmonalarterienstamm wird damit zur Neoaorta und stellt eine ausreichende Systemperfusion sicher. Zur Wiederherstellung einer Lungenperfusion muss zusätzlich ein aortopulmonaler Shunt angelegt werden [15].

#### **1.3.2.4 Modifizierte Norwood-Operation**

Bei Patienten mit HLHS kommt eine modifizierte Norwood-Operation zum Einsatz. Dabei wird eine ausreichende Systemperfusion durch die Bildung einer Neoaorta aus dem Pulmonalarterienstamm und den Aufbau des Aortenbogens mittels eines Patches sichergestellt [15, 16]. Hierbei werden Homografts, aus menschlichem Material verwendet. Bei mangelnder Verfügbarkeit dieser kann anderes biologisches Patchmaterial, wie zum Beispiel bovines Perikard oder künstliches Material, wie zum Beispiel Gorotex® verwendet werden. Die pulmonale Perfusion kann auf zwei Wegen hergestellt werden. Entweder wird ein mBT-Shunt, wie oben beschrieben angelegt oder ein Sano-Shunt.

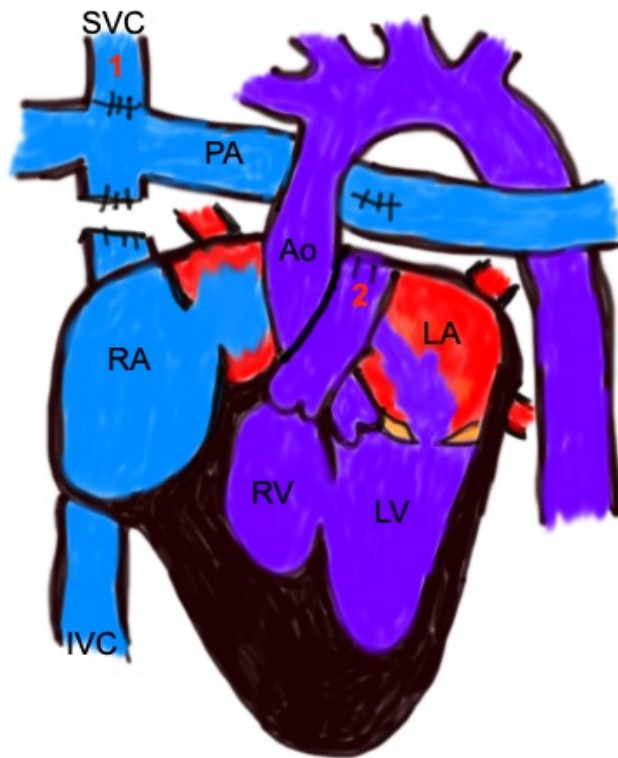
Bei der Anlage eines Sano-Shunts wird ein Conduit mit dem rechten Ventrikel und der Pulmonalarterie anastomosiert [15, 16]. Der Sano-Shunt umgeht das, bei dem mBT-Shunt auftretende Problem des koronaren Steal-Phänomen [20].

#### **1.3.3 Stufe- II (PCPC)**

Besteht zum Zeitpunkt der zweiten Operation noch ein Fluss über den Pulmonalarterienstamm, sollte dieser durchtrennt und zu beiden Seiten verschlossen werden. Zuvor angelegte Shunts zwischen Aorta und Pulmonalarterien werden durchtrennt und ebenfalls verschlossen. Die V. azygos wird geclippt, um einen Fluss zwischen der VCI und der VCS zu unterbinden. Eine Ausnahme stellt hierbei das Vorliegen einer Azygoskontinuität bei Heterotaxiesyndrom dar. Hierbei ist die V. Azygos der einzige venöse Abfluss der unteren Körperhälfte und darf nicht durchtrennt werden [1, 16]. Es erfolgt die Anastomose zwischen der VCS und der RPA, entweder durch eine bidirektionale obere cavopulmonale Anastomose oder eine Hemi-Fontan-Operation.

### 1.3.3.1 Bidirektionale obere cavopulmonale Anastomose (bidirektionale Glenn-Anastomose)

Die Operation kann mit oder ohne Hilfe einer HLM durchgeführt werden. Sie findet am schlagenden Herzen statt. Die VCS wird am Übergang zum rechten Vorhof durchtrennt und das atriale Ende wird übernäht. Hierbei kann es leicht zu Verletzungen des Sinusknoten kommen. Die rechte Pulmonalarterie wird längs inzidiert und mit der VCS anastomosiert. Die Sauerstoffsättigung sollte nach dem Eingriff um die 80% liegen [1, 7, 15, 16].



Quelle: Eigene Darstellung

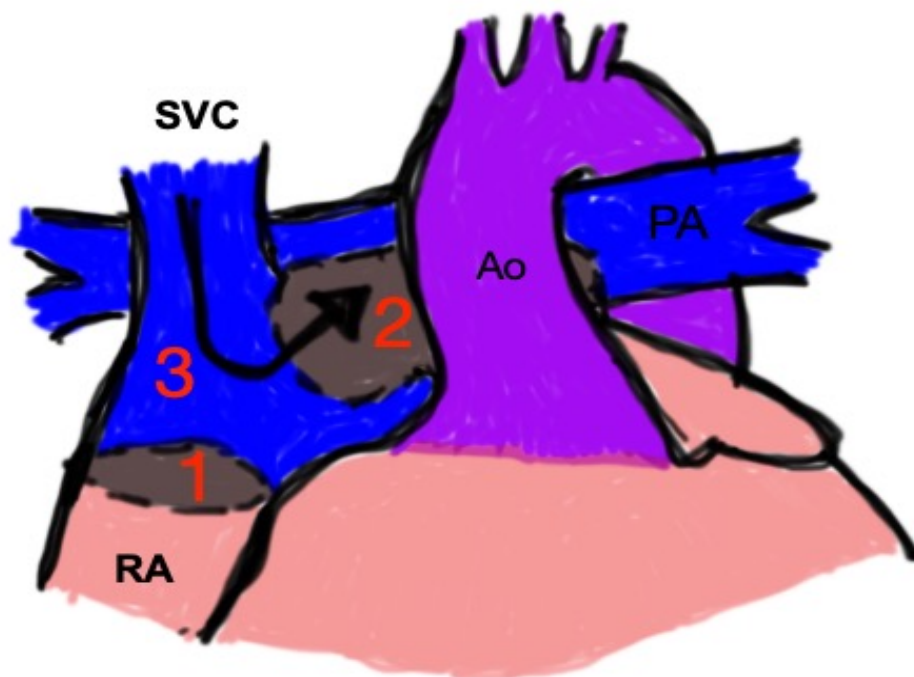
**Abbildung 5 Bidirektionale cavopulmonale Anastomose;** RV rechter Ventrikel, LV linker Ventrikel, RA rechter Vorhof, LA linker Vorhof, SVC Vena cava superior, IVC Vena cava inferior, Ao Aorta, PA Pulmonalarterien PV Pulmonalvenen; 1 Anastomose der SVC mit der PA, 2 Pulmonalarterienstumpf



### 1.3.3.2 Hemi-Fontan-Operation

Für die Hemi-Fontan-Operation wird im Gegensatz zur Glenn-Anastomose eine Kardioplegie benötigt. Sie wird eingesetzt, wenn im Verlauf eine intrakardiale Fontan-Komplettierung geplant ist.

Es wird eine Inzision des rechten Vorhofdachs durchgeführt, die spiralförmig in die VCS verlängert wird. Die rechte Pulmonalarterie wird längs inzidiert. Die dorsalen Ränder der Inzisionen werden anastomosiert und der anteriore Anteil mit einem Patch verschlossen. Die Öffnung der VCS wird durch eine Atrioseptektomie intrakardial verschlossen [1, 7, 15, 16]. Im Unterschied zur Glenn-Anastomose wird als das Vorhofrohr in die Verbindung der VCS und der RPA eingeschlossen.



Quelle: Eigene Darstellung

**Abbildung 6 Hemifontan-Operation** RA rechter Vorhof, PA Pulmonalarterien, Ao Aorta, SVC Vena cava superior; Der rechte Vorhof und die Vena cava superior werden mittels eines Patch mit der Pulmonalarterie anastomosiert (2), Mittels eines weiteren Patch wird die der Abfluss in den rechten Vorhof unterbunden (1), sodass der Blutfluss aus der Vena cava superior in die Pulmonalarterien umgeleitet wird (3) Das Blut der Vena cava inferior fließt weiterhin in den rechten Ventrikel.

### **1.3.4 Stufe- III (TCPC)**

#### **1.3.4.1 Voraussetzungen**

Die aktuelle deutsche Leitlinie für Univentrikuläre Herzen empfiehlt folgende Kriterien für die Fontan-Komplettierung [1, 7]:

- normale Ventrikelfunktion
- normale AV-Klappenfunktion (eventuell chirurgische Korrektur)
- freier Abfluss über ventrikulären Ausflusstrakt und Aorta
- adäquate Pulmonalarteriengröße (  $Mc\ Goon\text{-}Ratio > 2$ ; Nakata-Index  $> 300\text{mm}^2 / \text{m}^2$  )
- niedriger Pulmonalarterienmitteldruck ( $< 15\text{ mmHg}$ )
- niedriger transpulmonaler Gradient ( $< 5\text{mmHg}$ )
- niedriger Lungengefäßwiderstand ( $< 4\text{ WE} \times \text{m}^2$ )

#### **1.3.4.2 Herzkatheter**

Am Klinikum der Universität München wird vor der Durchführung der Fontan-Komplettierung standardmäßig eine Herzkatheteruntersuchung zur Evaluation der hämodynamischen Voraussetzungen und zum Ausschluss von Kontraindikationen durchgeführt. Eine Herzkatheteruntersuchung ermöglicht die Messung der Druckverhältnisse sowohl in den verschiedenen Herzkammern, als auch in den herznahen Gefäßen.

Wichtige Messwerte sind dabei der pulmonalarterielle Widerstand und der transpulmonale Gradient als Parameter für eine widerstandsarme pulmonale Zirkulation. Als Parameter einer guten Ventrikelfunktion dienen der enddiastolische Ventrikeldruck, das Schlagvolumen und die Ventrikelkontraktilität. Außerdem sollte der Ausflusstrakt dargestellt werden, um eine Obstruktion auszuschließen. Die

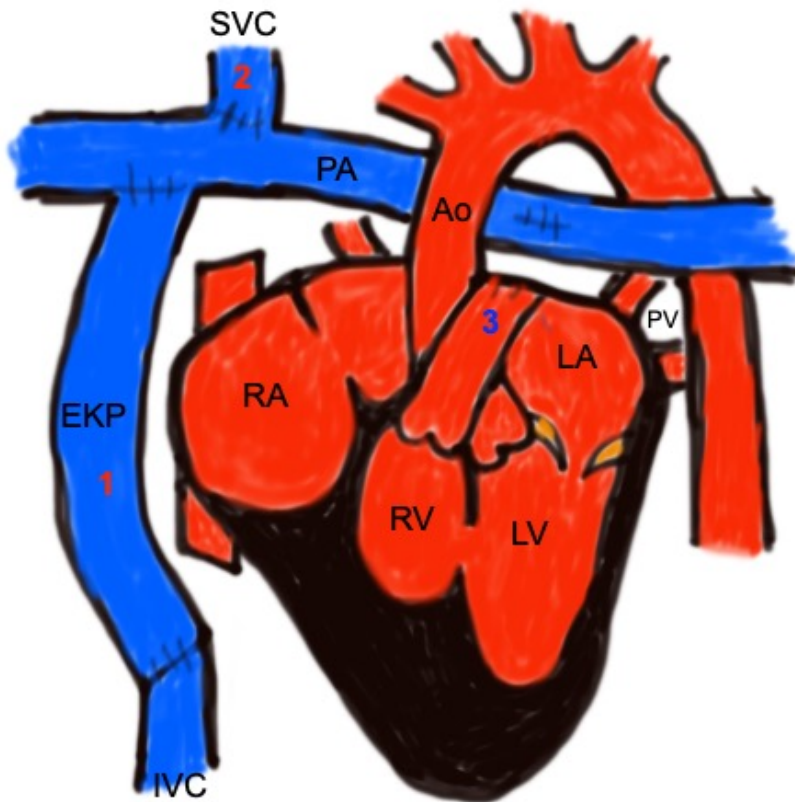
Beurteilung der AV-Klappe zum Ausschluss bzw. Gradierung einer Insuffizienz ist ebenfalls notwendig.

Zusätzlich bietet die Herzkatheteruntersuchung die Möglichkeit der Darstellung von pulmonalarteriellen bzw. –venösen Kollateralen und des zeitgleichen interventionellen Verschlusses dieser [21].

#### **1.3.4.3 Extrakardiale totale Cavopulmonale Anastomose**

Die extrakardiale Technik kann unter Verwendung einer HLM ohne Kardioplegie angewendet werden. Die rechte Pulmonalarterie wird längs inzidiert und mit einer Rohrprothese anastomosiert. Die VCI wird am Übergang zum rechten Vorhof durchtrennt und das atriale Ende wird verschlossen. Die Prothese wird auf die richtige Länge zugeschnitten und mit der VCI anastomosiert [7, 16].

Die richtige Größe der Prothese ist hierbei entscheidend für eine optimale Hämodynamik. Laut den aktuellen deutschen Leitlinie für univentrikuläre Herzen wird eine Prothesengröße zwischen 18mm und 22mm empfohlen [1]. Itatani et al. konnten zeigen, dass Conduits der Größe 16mm und 18mm optimale hämodynamische Bedingungen haben [22].



Quelle: Eigene Darstellung

**Abbildung 7 Extrakardiale cavopulmonale Anastomose;** RV rechter Ventrikel, LV linker Ventrikel, RA rechter Vorhof, LA linker Vorhof, SVC Vena cava superior, IVC Vena cava inferior, Ao Aorta, PA Pulmonalarterie PV Pulmonalvenen, EKP Extrakardiale Prothese; 1 Anastomose der IVC mit der PA mittels Prothese, 2 Anastomose der SVC mit der PA, 3 Pulmonalarterienstumpf

#### 1.3.4.4 Intrakardiale totale Kavopulmonale Anastomose

Für die intrakardiale Technik wird eine Kardioplegie benötigt. Der rechte Vorhof wird eröffnet und der in der Hemi-Fontan-Operation angebrachte Patch zum Verschluss der VCS entfernt. Ein Patch wird beginnend zwischen dem Koronarsinus und dem Ostium der VCI entlang des Randes des ASD und entlang der lateralen Vorhofwand zum Ostium der VCS eingenäht. So entsteht ein Tunnel, der den Abfluss des Blutes der VCI in die rechte Pulmonalarterie ermöglicht [7, 16].

Durch die Inzision des rechten Vorhofes bei der intrakardialen Technik scheint das Risiko für den Verlust des Sinusrhythmus erhöht zu sein [23, 24].

#### **1.3.4.5 Fenestrierung**

Eine Fenestrierung kann sowohl bei der extrakardialen, als auch bei der intrakardialen Technik angewendet werden. Im Falle einer extrakardialen TCPC wird ein Defekt in die Rohrprothese gestanzt und der rechte Vorhof inzidiert. Anschließend wird eine Anastomose zwischen beiden Defekten hergestellt. Bei einer intrakardialen TCPC wird ein Defekt in den Tunnelflicken gestanzt.

Eine Fenestrierung sollte bei Patienten mit hohem pulmonalvaskulären Widerstand (2-4 WE) in Betracht gezogen werden. Bei niedrigen ventrikulären Füllungsdrücken durch einen erhöhten ZVD kann eine Fenestrierung ebenfalls sinnvoll sein [16].

Die Anlage eines Fensters führt zu einem besseren postoperativem Verlauf. Patienten mit Fenestrierung haben kürzere Pleuradrainagezeiten, niedrigere pulmonalarterielle Drücke und einen reduzierten Anstieg des ZVD[25, 26]. Zusätzlich scheint sie einen vorbeugenden Effekt bezüglich des kardiovaskulären Umbauprozesses zu haben und somit eine kardioprotektive Wirkung [27].

Ebenfalls gängig ist das nachträgliche Schaffen einer Fenestrierung mittels einer Katheterintervention mit oder ohne Stent bzw. mit Hilfe eines Occluder-Devices [28, 29].

Durch die Fenestrierung kommt es zum Anstieg des Cardiac-Index bei Inkaufnahme einer verminderten Sauerstoffsättigung [28].

Häufig kommt es zum spontanen Verschluss der geschaffenen Fenestration [28, 30]. Das nachträgliche Anlegen eines Fensters bzw. das Dilatieren eines spontan verschlossenen Fensters ist indiziert bei Patienten mit niedriger Belastungstoleranz, geringem Schlagvolumen, prärenalem Nierenversagen, Hypotonie, akuten oder chronischen Ödemen und Pleuraergüssen, sowie PLE [30].

#### **1.3.4.6 Überleben**

Die 30-Tages- bzw. Krankenhaus-Letalität nach TCPC liegt zwischen < 2 und 8% [31-38]. Das Langzeitüberleben hat sich mit der kontinuierlichen Weiterentwicklung der Operationstechniken verbessert [39]. In aktuellen Studien liegt das 10- bzw. 15 - Jahresüberleben bei 87,2-97% bzw. 85-92,3% [31, 32, 35, 40-42]. Dennis et al. ermittelten die längsten Überlebensdaten: in ihrer Studie erreichten 81% der Fontan-Patienten das 40. Lebensjahr [43].

### **1.4 Protein-Losing-Enteropathie**

#### **1.4.1 Allgemeines**

Bei der PLE kommt es zu einem erhöhten intestinalen Eiweißverlust. Es ist eine bekannte Komplikation multipler Erkrankungen [44]:

- Primäre intestinale Lymphangiektasie
- Sekundäre intestinale Lymphangiiektasie
- Pericarditis constrictiva
- Kongestives Herzversagen
- Kardiomyopathie
- Fontan-Operation

Fontanspezifische Risikofaktoren:

- Obstruktionen
- Stenosen
- Kleine Pulmonalgefäße
- AV-Klappen- Insuffizienzen
- Obstruierte Lymphgefäße
- Entzündliche Veränderungen der Mukosa (bakteriell, parasitär oder infektiologisch)

Kann der Eiweißverlust nicht mehr durch die Synthese in der Leber ausgeglichen werden, kommt es zum Auftreten von Zeichen der Hypoproteinämie. Die Patienten präsentieren sich mit systemischen Eiweißmangelödemen [44]. Eine gastrointestinale Symptomatik in Form von Durchfällen ist möglich, aber nicht die Regel [44-46]. Es kommt zu Aszites und Pleuraergüssen [44, 45]. Der Ort des Eiweißverlustes ist noch unklar [44].

### **1.4.2 Diagnostik**

Bis zum jetzigen Zeitpunkt gibt es noch keine einheitliche diagnostische Definition der PLE [47]. Udink ten Cate<sup>[11]</sup> et al. haben in einer Metaanalyse die in aktuellen Studien verwendeten Diagnosekriterien erarbeitet. Die häufigsten waren (1) das Auftreten klinischer Manifestationen, (2) Hypoalbuminämie, (3) Hypoproteinämie, (4) der Nachweis des enteralen Eiweißverlust mittels erhöhtem Alpha-1-Antitrypsin im Stuhl [48-50] oder mittels Szintigraphie. Außerdem konnten sie zeigen, dass es bisher keine einheitlichen Grenzwerte für die PLE gibt. Auch grenzwertig niedrige bzw. hohe Werte sollten nicht zum Ausschluss einer PLE führen [47].

#### **1.4.2.1 Alpha-1-Antitrypsin**

A1AT ist ein Marker für den intestinalen Eiweißverlust, da es kein Nahrungsbestandteil ist und bei Verlust im Darm weder resorbiert, noch abgebaut wird. Erhöhte Werte finden sich bei intestinalen entzündlichen Erkrankungen, bakteriellen Infektionen, Zöliakie und Lymphabflussstörungen [51]. Es liegt keine eindeutige Studienlage zur Aussagekraft der Messung des A1AT Gehaltes im Stuhl vor [48, 49, 52]. Die Messung kann als A1AT-Clearance in einer Sammelprobe [49] oder als Konzentration in einer einzelnen Stuhlprobe [53, 54] durchgeführt werden.

In Patienten nach Fontan-Operation ist die A1AT-Konzentration im Stuhl höher als in Kindern mit einer biventrikulären Zirkulation, dabei waren Gesamteiweiß- und Albumin-Werte normwertig [55].

### **1.4.3 Protein-Losing-Enteropathie nach Fontan-Operation**

Die aktuelle Studienlage zeigt eine große Spannweite in den epidemiologischen Daten zur PLE. PLE tritt in 2,1 - 29% der Patienten nach Fontan-Operation auf [32, 35, 42, 56-64] .

Die Zeit zwischen Operation und Diagnose liegt zwischen 2,5 - 10 Jahren. Die Spannweite reicht dabei von 2 Monaten bis 25 Jahre nach Fontan-Operation [31, 45, 46, 59, 63-67]. Die PLE ist damit sowohl eine Früh- als auch eine Spätkomplikation. Zusätzlich scheint es subklinische Formen des enteralen Eiweißverlustes zu geben. Patienten weisen erhöhte Alpha-1-Antitrypsin Werte im Stuhl auf, laborchemisch liegt aber noch keine Hypoproteinämie vor und die Patienten leiden unter keinen klinischen Symptomen [68]. Da das Screening auf Alpha-1-Antitrypsin bisher kein Standard ist und es nur wenige Studien mit kleinen Fallzahlen gibt, wissen wir nicht wie hoch der Anteil unter den Fontan-Patienten mit subklinischen enteralem Eiweißverlust ist.

Das 5-Jahresüberleben nach Diagnose liegt bei 46 - 88% [35, 45, 64, 67, 69, 70].

Das 10 Jahresüberleben liegt bei 30 - 72% [35, 64, 69, 70].

Das Vorliegen einer PLE geht mit einem erhöhten Sterblichkeitsrisiko einher [38, 58, 64, 71, 72]. Nennenswerte Anteile der Todesfälle [45, 71], sowie der Herztransplantationen [73-75] in der Fontan-Population werden mit PLE in Verbindung gebracht. Poh et al. bezeichnen in einer großen Metaanalyse PLE als den schlimmsten Endorganschaden nach einer Fontan-Operation und einen der wichtigsten Prädiktor für eine schlechte Prognose [38]. Diese hohen Zahlen zeigen,



wie wichtig es ist die genaue Pathophysiologie der PLE zu verstehen und Risikofaktoren festzulegen und zu minimieren, um ihr Auftreten zu vermeiden.

#### **1.4.4 Pathophysiologie**

Die Pathogenese der PLE ist bis zum jetzigen Zeitpunkt nicht vollends erschlossen. Eine multifaktorielle Genese scheint wahrscheinlich. Bode et al. konnten an einer in vitro intestinalen Membran zeigen, dass ein erhöhter Druck, der Verlust von Heperan-Sulfat, sowie das Vorhandensein von Interferon-gamma und Tumornekrosefaktor-alpha einen Einfluss auf die Permeabilität der Membran haben. Die Kombination der verschiedenen Faktoren verstärkte den Effekt [76]. Kim et al. konnten einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer PLE und erhöhten Konzentrationen an Hepatocyte Growth Factor (HGF) im Blut herstellen. Die genaue Rolle des HGF in der Entstehung einer PLE konnten sie bisher nicht erklären [77].

##### **1.4.4.1 Inflammation**

Inflammation scheint ebenfalls eine Rolle in der Entstehung einer PLE zu spielen. Zum einen wird in wenigen kleinen Studien und Fallberichten von einem zeitlichen Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer PLE Symptomatik und einem Infekt berichtet [78-80]. Magdo et al. konnten außerdem Abnormalitäten des zellulären und humoralen Immunsystems in Patienten mit PLE im Vergleich zu gesunden Fontan-Patienten finden [81, 82] und Shimizu et al. berichten von erhöhten Interferon-gamma Werten in der intestinalen Mukosa bei einem PLE-Patienten [83]. Zusätzlich gibt es Hinweise auf eine Korrelation zwischen erhöhtem A1AT im Stuhl und erhöhtem Calprotectin im Stuhl. Während die Werte der Fontan-Patienten ohne PLE den Normwerten entsprechen [84]. Calprotectin ist ein Protein, das im Rahmen von Entzündungen aus Granulozyten freigesetzt wird. Eine Erhöhung im Stuhl weist auf eine intestinale entzündliche Reaktion hin [85]. Die Korrelation zwischen A1AT und

Calprotectin im Stuhl ist somit ein weiterer Hinweis auf eine inflammatorische Komponente.

#### **1.4.4.2 Mesenteriale Durchblutung**

Ozawa et al. fanden ein ungünstiges Verhältnis zwischen Nachlast und Kontraktilität des Systemventrikels in Patienten, die im Verlauf eine PLE entwickelten. Die Autoren sehen dadurch eine reduzierte mechanische Effizienz, welche zu einem weiter verminderten kardialen Auswurf führt [86]. Der Zustand eines chronisch verminderten kardialen Auswurfs bei Fontan-Zirkulation könnte zu einer Umverteilung der Blutversorgung weg von den Mesenterialgefäßen führen. Die verminderte Versorgung könnte zu einer Störung der Integrität der gastrointestinalen Membran und dadurch zu einer erhöhten Permeabilität führen [87].

Rychik et al. konnten einen veränderten Widerstand in den Mesenterialarterien in Patienten mit Fontan-Zirkulation nachweisen, auch wenn diese keine PLE entwickeln [88]. Patienten, die eine PLE entwickeln zeigten jedoch noch stärkere Veränderungen des Gefäßwiderstandes [88, 89]. Du Bois et al. zeigten, dass dieser Unterschied vor allem vor der Entwicklung einer symptomatischen PLE nachzuweisen ist. Die Autoren vermuten, dass der enterale Eiweißverlust als Überflussventil fungiert und es deshalb nach Ausbruch der Erkrankung zur Normalisierung der Flusseigenschaften kommt [89].

#### **1.4.4.3 Hoher zentralvenöser Druck**

Der zentralvenöse Druck wird in der oberen Hohlvene gemessen und ist ein Parameter für die Funktion des rechten Ventrikels, das Blutvolumen und den Venentonus. Der Normwert liegt zwischen 1mmHg und 10mmHg [90, 91]. In der Fontan-Zirkulation kommt dem ZVD, durch das Fehlen des der Pulmonalarterie vorgeschalteten Ventrikels eine besondere hämodynamische Stellung zu. In Fontan

Patienten ist der ZVD höher als in Patienten mit einer biventrikulären Zirkulation [91, 92]. Das univentrikuläre Herz hat weniger Reservekapazität zur Anpassung auf eine größere hämodynamische Belastung, hier reagiert der ZVD anders als in einer biventrikulären Zirkulation auf eine Belastung mit einem deutlichen Anstieg [92]. Hierbei ist er ein Parameter für die venöse Kapazität, die sich als Reaktion auf eine Belastungssituation zur Anpassung der Vorlast verändert [91].

Der ZVD scheint in der Pathophysiologie der PLE einen entscheidenden Faktor zu spielen. Durch einen erhöhten ZVD könnte es zu einem Rückstau der Lymphe im Ductus thoracicus kommen. Ono et al. verglichen in einer Studie PLE Patienten mit Fontan-Zirkulation und PLE Patienten mit biventrikulärer Zirkulation. Die Patienten mit biventrikulärer Zirkulation wiesen beim Auftreten der PLE-Symptomatik einen erhöhten ZVD und einen erniedrigten CI auf. Nach Beheben der strukturellen Ursachen konnte bei einem Teil dieser Patienten eine Remission herbeigeführt werden. Durch die Fontan-Zirkulation besteht ein chronischer Zustand mit erhöhtem ZVD und niedrigem CI. Dadurch ist eine Prädisposition für eine PLE gegeben und die Therapiemöglichkeiten sind eingeschränkt [93].

#### **1.4.4.4 Lymphatisches Gefäßsystem**

Ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer PLE und Veränderungen des lymphatischen Systems konnte in mehreren Studien gezeigt werden. Bei einigen Patienten mit PLE konnten intestinale Lymphangiektasien nachgewiesen werden [59, 94]. Studien konnten zeigen, dass Veränderungen, die auf einen gestörten Lymphabfluss hinweisen, wie ein erweiterter Ductus thoracicus, Lymphangiektasien und lymphatische Kollateralen in Patienten mit Fontan-Zirkulation im Vergleich zu Menschen mit einer biventrikulären Zirkulation häufiger auftreten. Bei Patienten mit PLE scheint der Ductus thoracicus im Vergleich zu Fontan-Patienten ohne PLE

nochmal stärker erweitert zu sein [95, 96] Es wird vermutet, dass durch den erhöhten ZVD der Fluss der Lymphe über den Ductus thoracicus gehemmt wird und es so zu einem Stau im lymphatischen Gefäßsystem kommt [65, 95]. Itkin et al. konnten außerdem eine Erweiterung der Lymphgefäße in der Leber und eine Leckage von proteinreicher Leber-Lymphe in das Duodenum bei PLE Patienten zeigen [97].

#### **1.4.5 Folgen der Protein-Losing-Enteropathie**

Durch den Verlust von Proteinen kommt es zu einer Vielzahl von Komplikationen. Durch das Sinken des onkotischen Drucks kommt es zu Ödemen, Pleuraergüssen und Aszites. Es kommt auch zum Verlust von Immunglobulinen. Zu vermuten ist, dass dies mit einer verminderten Funktion des Immunsystems und einer erhöhten Infektanfälligkeit einhergeht. Allerdings gibt es bisher kaum Berichte über ein vermehrtes Auftreten von opportunistischen Infektionen in Patienten mit PLE [98, 99]. Durch den Verlust von Proteinen der Blutgerinnungskaskade kommt es zu einer erhöhten Thromboseneigung. Außerdem werden Malabsorption und Wachstumsstörungen, sowie Untergewicht beschrieben [45, 46]. Die Therapie mit Glukokortikoiden verstärkt die Wachstumsstörungen zusätzlich und führt zu einer verminderten Knochenmasse in PLE Patienten, die mit einer erhöhten Frakturgefahr einhergeht [100].

#### **1.4.6 Therapie**

Zum jetzigen Zeitpunkt gibt es keine einheitliche Therapie für die Behandlung einer PLE [46].

Die einzige Therapie, die in den meisten Fällen eine dauerhafte Remission bewirkt, ist die Herztransplantation [73, 75]. In 67 - 98% der transplantierten PLE Patienten kann eine Remission erreicht werden [75, 101]. Alle anderen Therapieansätze konnten in Studien bisher keine dauerhafte Revision bewirken [59]. Zu den aktuellen

Therapiekonzepten gehören chirurgische und interventionelle Eingriffe zur Verbesserung der Hämodynamik. Darunter fallen zum Beispiel die Korrektur von Klappen-Insuffizienzen, Stenosen und die Beseitigung ateroivenöser Kollateralen. Brizard et al. veröffentlichte eine chirurgische Therapie, bei der die Umleitung der Lebervenen in den Systemventrikel unter Inkaufnahme einer niedrigeren Sättigung zu einer Verbesserung der PLE-Symptomatik führte [102].

Unter der Annahme, dass ein erhöhter ZVD zur Entstehung einer PLE beiträgt, wird ebenfalls eine nachträgliche Fenestration bei PLE-Patienten angewendet, was jedoch nur in einzelnen Fällen zur Remission führt, welche oft nicht dauerhaft anhält [28, 29, 103-106].

Antonio et al. beschreiben zwei erfolgreiche Fälle, in denen es durch eine Anastomose der Vena anonyma (V. brachiocephalica) mit dem Common atrium zu einer Besserung der PLE Symptomatik und der Stabilisierung der Patienten kam. Die Autoren vermuten, dass es durch die Operation zu einer Reduktion des Drucks im lymphatischen System kommt und damit zu einem geringeren enteralen Eiweißverlust [107]. Auch Smith et al. beschreiben eine Therapie durch Entlastung des Ductus thoracicus [108].

Des Weiteren gibt es Therapieversuche mittels Embolisation lymphatischer Gefäße, die eine Reduktion des Lecks im lymphatischen System als Ziel haben [109].

Ein weiterer Therapieansatz stellt die Resektion eines Darmabschnittes dar. Mittels verschiedener Techniken wurde in einigen Fällen ein lokalisierter Verlust von Proteinen im Dünndarm nachgewiesen und eine Resektion dieses Abschnittes führte zu einer Remission der PLE [94, 110].

Zu den konservativen Therapieprinzipien gehören diätische Maßnahmen wie eine proteinreiche Diät [46, 69] oder die Medium-Chain-Triglycerides (MCT)-Kost. MCTs werden direkt in die Blutbahn aufgenommen, im Gegensatz zu anderen Fetten,

welche initial über das Lymphsystem resorbiert werden [50, 69]. Studien konnten einen positiven Effekt für eine Therapie mit Glukokortikoiden, lokal mittels Budesonid [66, 111-113] oder systemisch mittels Prednisolon [79, 114-117] nachweisen. Zur Anwendungen kommen außerdem Sildenafil, zur Senkung des pulmonalen, aber auch des mesenterialen Gefäßwiderstandes [118], Heparin [119], hoch dosiertes Spironolacton [120, 121], Octreotid [50, 122] oder Calciumsupplementation [123]. Symptomatisch wird außerdem mit Albumininfusionen und Diuretika therapiert [46]. Es existieren einzelne Berichte über die Therapie mit i.V. oder s.c. Gabe von Immunglobulinen, die zur Remission in PLE-Patienten geführt haben [124]. Auch die Gabe von Dopamin soll Fallberichten zur Folge zur Besserung von Symptomen geführt haben und könnte eine Möglichkeit der Überbrückung bis zur Transplantation sein bzw. zu einer besseren Ausgangssituation für diese führen [125].

Allerdings konnte in den meisten Fällen nur eine intermittierende Remission erreicht werden. Häufig erleiden die Patienten Rezidive, die eine häufige Hospitalisierung notwendig machen.

#### **1.4.7 Perioperative Risikofaktoren**

Die Pathophysiologie der PLE konnte bisher nicht zufriedenstellend aufgeklärt werden. PLE ist eine Komplikation, die mit einer starken Einschränkung der Lebensqualität und einer hohen Letalität einhergeht. Auch die Therapiemöglichkeiten sind eingeschränkt. Oft kommt es nur zu einer passageren Remission.

Ziel dieser Studie war es, perioperative Risikofaktoren für die Entwicklung einer PLE zu erkennen. Die Ermittlung perioperativer Risikofaktoren würde eine bessere Versorgung von Patienten nach Fontan-Operation ermöglichen: Präoperativ könnte eine bessere Ausgangssituation geschaffen werden bzw. nicht geeignete Patienten identifiziert und bei diesen frühzeitig eine HTX angestrebt werden. Intraoperative Faktoren wie Operationstechniken, -vorbereitung und Material könnten optimiert

werden, um einen besseren postoperativen Langzeitverlauf zu erreichen. Außerdem könnten bei auffälligen postoperativen Verläufen engmaschige Kontrollen auf Anzeichen der Entwicklung einer PLE ein frühzeitiges Eingreifen ermöglichen und so den weiteren Verlauf positiv beeinflussen.

## **2 PATIENTEN UND METHODIK**

### **2.1 Patientenauswahl und Studiendesign**

Es handelt sich um eine deskriptive Studie. Bei kleinen Fallzahlen wird nicht von signifikanten Ergebnissen, sondern lediglich von erkennbaren Tendenzen ausgegangen.

Das Studiendesign ist retrospektiv. Es wurden die am Klinikum der Universität München in Akten archivierten Informationen ausgewertet. Zudem wurden die betreuenden Hausärzte nach dem aktuellen Status der Patienten befragt.

In die Studie wurden Patienten eingeschlossen, bei denen in den Jahren zwischen 2003 und 2015 am Klinikum der Universität München eine Fontan-Komplettierung durchgeführt wurde und die zum Zeitpunkt der Operation nicht älter als 12 Jahre alt waren. 201 Patienten entsprachen diesen Kriterien (s. Abbildung 8). Der postoperative Verlauf der Patienten wurde bis Juni 2017 beobachtet. Ausgeschlossen wurden die Patienten, deren Gesundheitsstatus nicht bis fünf Jahre postoperativ nachzuvollziehen war, bzw. bei denen zum Endzeitpunkt der Beobachtung die Fontan-Operation noch nicht fünf Jahre zurücklag. Hierauf basierend ergab sich ein Studienkollektiv von 66 Patienten. Die Patienten die in dem Zeitraum von 5 Jahren postoperativ den unten definierten Endpunkt erreichten bilden die Fontan-Gruppe. Die Patienten, die nach 5 Jahren den Endpunkt nicht erreicht hatten, bilden die Vergleichsgruppe.

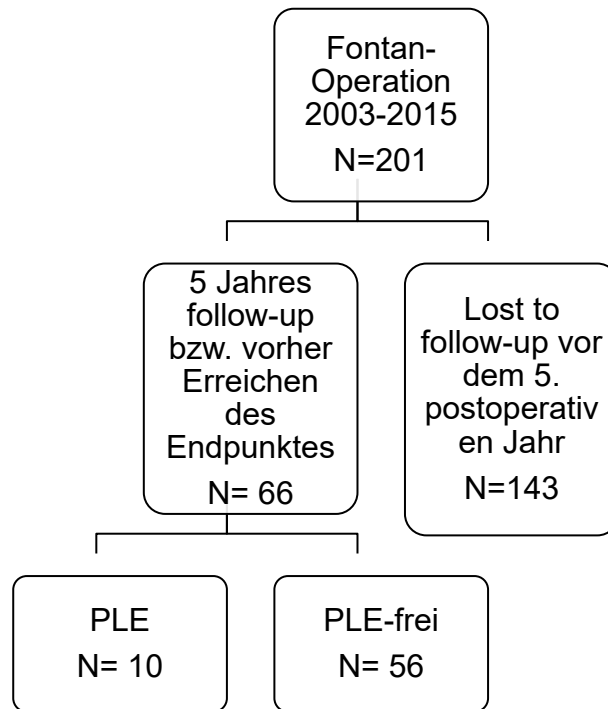


Abbildung 8 Patientenauswahl

## 2.2 Definition des Endpunktes

Als Endpunkt der Studie wurde das Auftreten einer PLE definiert. Eine PLE wurde diagnostiziert, wenn die folgenden Kriterien vollständig erfüllt waren: (1) Vorliegen einer Hypoproteinämie und (2) Hypoalbuminämie, (3) der Nachweis des enteralen Eiweißverlust durch erhöhte A1AT- Werte im Stuhl, sowie (4) das Auftreten klinisch typischer Symptome. Die Grenzwerte für die Laborparameter wurden entsprechend der gängigen Normwerte gewählt. Daraus ergaben sich folgende Definitionen:

- Hypoproteinämie : Gesamt Eiweiß < 6 g/dl
- Hypoalbuminämie: Albumin im Serum < 3,5 g/dl,
- A1AT erhöht : > 120 mg/dl.



## 2.3 Erhobene Parameter

### 2.3.1 Stammdaten

Ausgewertet wurden das Geschlecht, Größe, Gewicht und Alter der Patienten zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme zur Fontan-Operation. Der BMI wurde berechnet mit der Formel nach Lambert Adolphe Jaques Quetelet:  $BMI = \text{Körpergewicht in Kilogramm} / (\text{Körpergröße in Meter})^2$ . (s. Tabelle 1)

Geschlecht	Männlich/weiblich
Alter zum Zeitpunkt der TCPC	In Jahren
Gewicht zum Zeitpunkt der TCPC	In kg
Größe zum Zeitpunkt der TCPC	In cm
BMI zum Zeitpunkt der TCPC	In $\text{kg/m}^2$ Körperoberfläche

**Tabelle 1** Maße zum Zeitpunkt der TCPC

Es wurde analysiert, welches Herzvitium zum Zeitpunkt der Geburt vorlag. Erfasst wurde das Vorliegen eines HLHS. Patienten, bei denen kein HLHS vorlag wurden in der Gruppe SV zusammengefasst. Diese Gruppe besteht aus Patienten mit TA, DORV, DILV, cAVSD, Fallot-Tetralogie, Ebstein-Anomalie, Pulmonalstenose mit intaktem Ventrikelseptum und weiterer Vitien, die nicht für eine biventrikuläre Korrektur in Frage kamen. Zusätzlich wurde die Morphologie des vorhandenen Systemventrikels erfasst. Es wurde zwischen rechter und linker Ventrikelmorphologie unterschieden.

Bezüglich einer vorangegangenen Norwood-I Operation wurden erfasst, ob diese stattgefunden hat, sowie das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Operation. Außerdem wurde die Art der durchgeführten Operation analysiert. Hierbei wurde unterschieden zwischen der Anlage eines mBT- Shunts und eines Sano- Shunts.

Bezüglich der PCPC wurde ebenfalls Alter und Operationstechnik erfasst. Es wurde unterschieden zwischen einer bidirektionalen Glenn-Anastomose und einem Hemi-Fontan-Eingriff.

Ergänzend wurden die zusätzlich vor TCPC durchgeführten Operationen ausgewertet. Hierbei wurden durchgeführte Eingriffe aufgrund von AV-Klappen-Insuffizienzen sowie Eingriffe an der Aorta aufgrund von Stenosen bzw. Restenosen erfasst.

Norwood-I Operation	Ja/nein
OP Technik Norwood-I	mBT/RV-PA(Sano-) Shunt
Alter bei Norwood-I	In Tagen
Alter bei PCPC	In Monaten
OP Technik PCPC	Bidirektionale Glenn-Anastomose/ Hemi-Fontan-Operation
Weiter Eingriffe vor TCPC (AV-Klappen-Rekonstruktion, Stenosen Behebung)	Ja/nein

**Tabelle 2 Operationen vor TCPC**

### **2.3.2 Präoperative Parameter**

Die präoperativen Daten wurden zum Zeitpunkt der Aufnahme zur TCPC erfasst (s.Tabelle 3). Der Blutdruck wurde am rechten Arm gemessen. Eine periphere Sauerstoffsättigung wurde mittels Pulsoxymetrie ermittelt. Die Bestimmung des Hämoglobinwertes in unserem Labor erfolgt in g/dl, die Hämatokritwerte werden in % angegeben. Erfasst wurden ebenfalls die Medikamente der Patienten zum Zeitpunkt der Aufnahme.

Blutdruck rechter Arm	In mmHg
Sauerstoffsättigung	In Prozent
Hämatokrit	In Prozent
Hämoglobin	In g/dl

**Tabelle 3 präoperative Werte**

Aus der Dokumentation einer regelhaft durchgeführten Echokardiographie am Aufnahmetag wurde das Vorliegen einer AV-Klappen-Insuffizienz erfasst. Die Einteilung erfolgte je nach dokumentiertem Grad in keine bis geringgradig (0 und I), mittelgradig (I-II und II) und hochgradig (II-III und III).

Standardmäßig wurde vor Durchführung der Fontan-Operation eine Herzkatheteruntersuchung durchgeführt. Nur in Ausnahmefällen wurde auf diese verzichtet. Aus der Dokumentation dieser Untersuchungen wurde der mittlere pulmonalarterielle Druck in mmHg erfasst. Der transpulmonale Druck wurde berechnet als mittlerer pulmonalarterieller Druck abzüglich des mittleren Vorhofdrucks.

### **2.3.3 Intraoperative Parameter**

Die intraoperativen Informationen wurden den Operationsberichten entnommen (s. Tabelle 4). Es wurde unterschieden ob ein extrakardiales Conduit oder ein intrakardialer Tunnel angelegt wurde. Im Falle eines extrakardialen Conduits wurde zusätzlich die verwendete Prothesengröße erfasst. Außerdem wurde erfasst, ob während der Operation eine Fenestration angelegt wurde.

Aus der Dokumentation der Herzlungenmaschine wurden Bypasszeit, Aortenklemmzeit und die Kardioplegie erfasst.

OP Technik TCPC	Extrakardial/ Intrakardial
Prothesengröße	In mm
Fenestration	Ja/nein
Bypasszeit	In Minuten
Aortenklemmzeit	In Minuten
Kardioplegie	Ja/nein

**Tabelle 4** Intraoperative Parameter

### 2.3.4 Postoperative Parameter

Die postoperativen Parameter wurden aus den abschließenden Arztbriefen, den Intensiv- und Stationskurven, sowie während des Aufenthalts erstellten Echokardiographiebefunden entnommen (s. Tabelle 5).

Es wurden erfasst der ZVD am ersten postoperativen Tag, dieser wurde aus der Intensivkurve entnommen. Es wurde ein Einzelwert am Morgen des 1. Postoperativen Tag analysiert. Außerdem erfasst wurden der Zeitpunkt der Extubation, die Aufenthaltsdauer sowohl auf Intensivstation, als auch im Krankenhaus.

Der Sauerstoffbedarf wurde ermittelt anhand der Anzahl der Tage, an denen postoperativ Sauerstoff gegeben wurde. Als Sauerstoffsättigung bei Entlassung wurde der zuletzt dokumentierte pulsoxymetrisch gemessene Wert verwendet.

ZVD am 1.postoperativen Tag	In mmHg
Extubationszeitpunkt	Datum
Aufenthalt auf Intensivstation	In Tagen
Aufenthalt im Krankenhaus	In Tagen
Sauerstoffbedarf	In Tagen
Sauerstoffsättigung bei Entlassung	In Prozent

**Tabelle 5** Postoperativer Verlauf

Die Dauer für Pleura-, mediastinale- und Aszitesdrainage wurde jeweils vom Zeitpunkt des Legens der ersten bis zur Entfernung der letzten Drainage berechnet. Wenn Drainagen intraoperativ angelegt wurden, wurde der Operationstag als erster Tag gewertet. Das Vorliegen eines Aszites wurde aus den Echokardiographiebefunden entnommen.

Die Gabe von Humanalbumin wurde in den Patientenkurven mittels Chargen-Aufklebern dokumentiert. Anhand dieser wurde die genaue Menge der verabreichten Infusionen ermittelt.

Es wurde außerdem ausgewertet, für wie viele Tage eine kreislaufunterstützende Therapie mittels Milrinon (Corotrop®) verabreicht wurde.

## **2.4 Statistische Auswertung**

Die statistische Auswertung wurde mittels des Programm IBM® SPSS® Statistics Version 24 durchgeführt. Alle Parameter wurden auf das Vorliegen einer Normalverteilung geprüft. Im Falle einer Normalverteilung wurden die Parameter als Mittelwert mit Standardabweichung angegeben. Lag keine Normalverteilung vor wurden die Angaben in Form von Median und Range gemacht.

Kategoriale Parameter wurden mittels des Chi-Quadrat-Tests nach Person verglichen. Für metrische Parameter wurde der Mann-Whitney-U Test verwendet. Als signifikant wurde ein Ergebnis angesehen, wenn der p-Wert unter 0,05 lag.

### 3 ERGEBNISSE

#### 3.1 Stammdaten

Die Angaben zur Geschlechterverteilung finden sich in Tabelle 6.

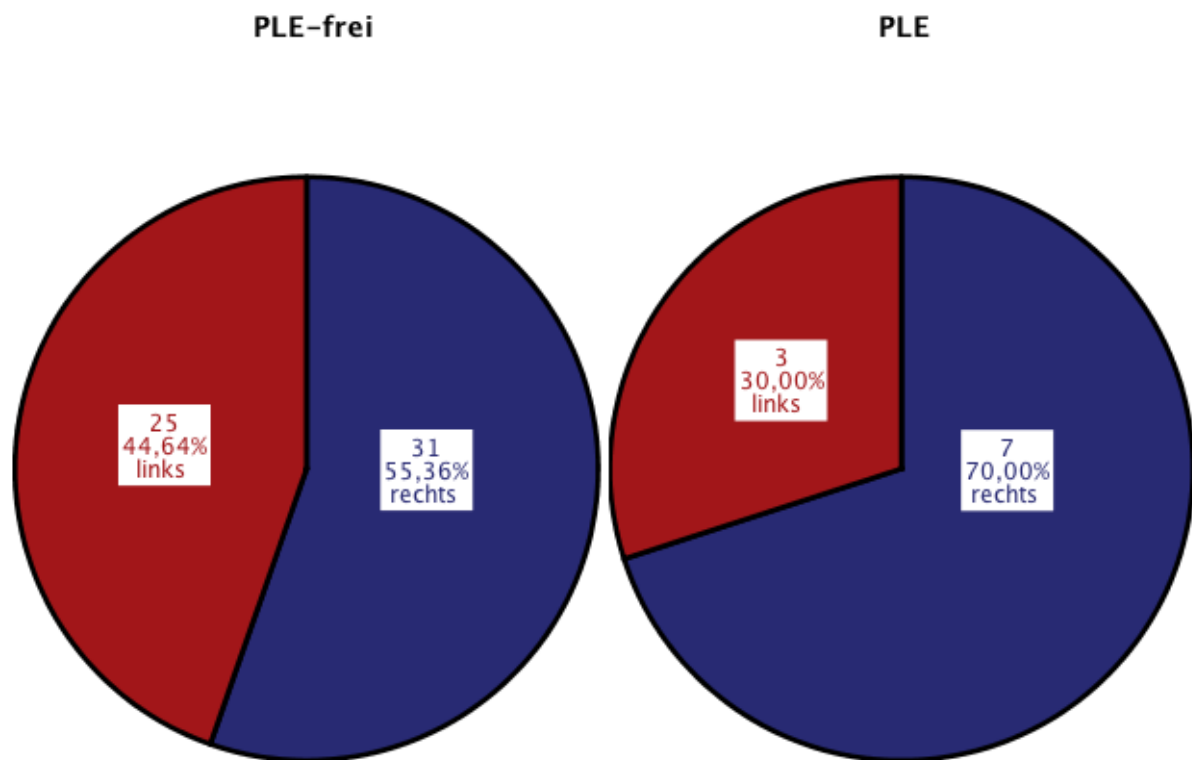
	PLE ( N=10)	PLE-frei (N=56)	Gesamt (N=66)	p-Wert
Männlich (%)	8 (80)	28 (50)	36 (54,5)	0,097
Weiblich (%)	2 (20)	28 (50)	30 (45,5)	

**Tabelle 6 Geschlechterverteilung** Die Geschlechterverteilung unterscheidet sich nicht in der PLE-Gruppe und der Vergleichsgruppe; p= 0,097

Es zeigte sich kein gehäuftes Auftreten eines HLHS in der Gruppe der PLE Patienten. Die genaue Verteilung der Herzfehler findet sich in Tabelle 7. In beiden Gruppen lag in den meisten Fällen ein Systemventrikel mit rechtsventrikulärer Morphologie vor. Allerdings war der Anteil dieser Patienten in der PLE-Gruppe mit sieben von zehn Patienten höher als in der Vergleichsgruppe, in welcher der Anteil dieser Patienten bei 55,4% lag (s. Abbildung 9).

	PLE (N=10)	PLE-frei (N=56)	Gesamt (N=66)	p-Wert
HLHS (%)	4 (40)	20 (35,7)	24 (36,4)	1,0
SV (%)	6 (60)	36 (64,3)	42 (63,6)	

**Tabelle 7 Vorliegende Herzfehler** In der PLE Gruppe war der Anteil der HLHS Patienten nicht signifikant höher als in der Vergleichsgruppe; p=1,0



**Abbildung 9 Verteilung der Ventrikelmorphologie des Systemventrikels in den Gruppen der Patienten mit und ohne PLE** In der PLE-Gruppe lag in 70 % ein Systemventrikel mit rechtsventrikulärer Morphologie vor in der Vergleichsgruppe nur in 55,46%. Der Anteil der Patienten mit einem morphologisch rechten Ventrikel ist in der PLE-Gruppe größer als in der Vergleichsgruppe. Dieser Unterschied ist nicht signifikant.

## 3.2 Vorangegangene Operationen

### 3.2.1 Erst-Stufen Palliation

Eine Palliation innerhalb der Neugeborenenperiode wurde bei 57/66 der Patienten durchgeführt. Zwei Patienten der PLE-Gruppe und sieben Patienten der Vergleichsgruppe erhielten keine Erst-Stufen-Palliation. Alle Patienten mit einem HLHS wurden einer Erst-Stufen Palliation unterzogen.

Die Altersverteilung der Patienten zum Zeitpunkt der Erst- und Zweit-Stufen-Palliation ist in Tabelle 8 zu finden. Es gibt keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Alters bei den ersten beiden Palliationsschritten.

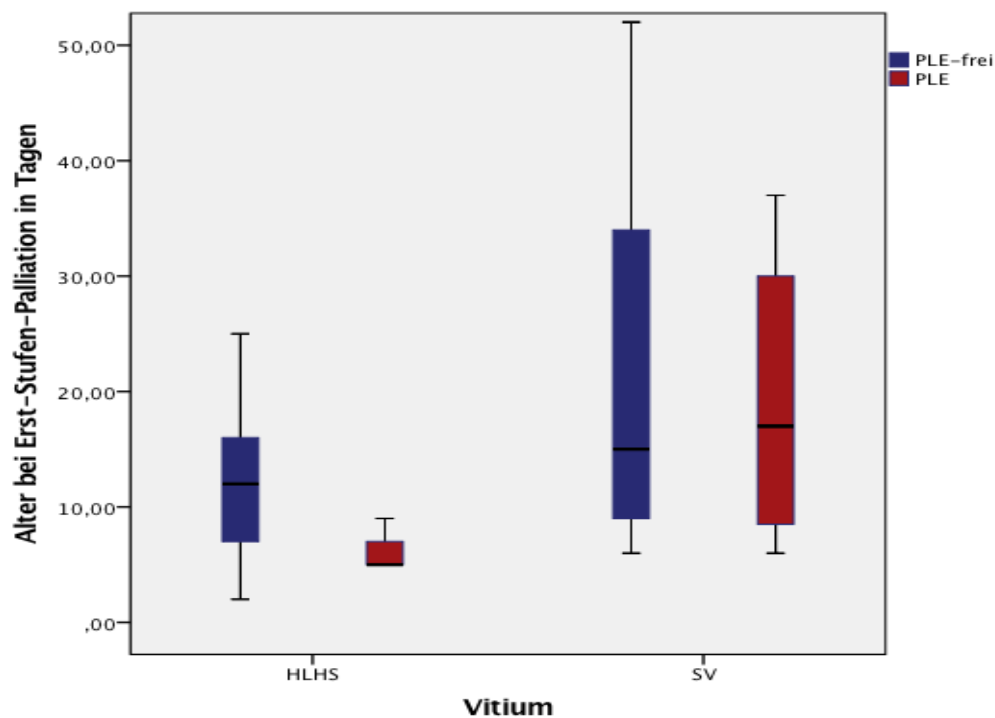
	Erst-Stufen-Palliation	PCPC
PLE	9 Tage ( 5-37)	6,5 Monate (4-85)
PLE-frei	14 Tage ( 2-316)	6 Monate (2-20)
Gesamt	12,5 Tage ( 2-316)	6 Monate (2-85)
p-Wert	0,169	0,233

**Tabelle 8 Alter zum Zeitpunkt einer Erst-Stufen-Palliation bzw. einer PCPC. Angaben als Median mit Range.** Es lag kein Altersunterschied zum Zeitpunkt der ersten Palliation oder der PCPC vor. P= 0,160 bzw 0,233

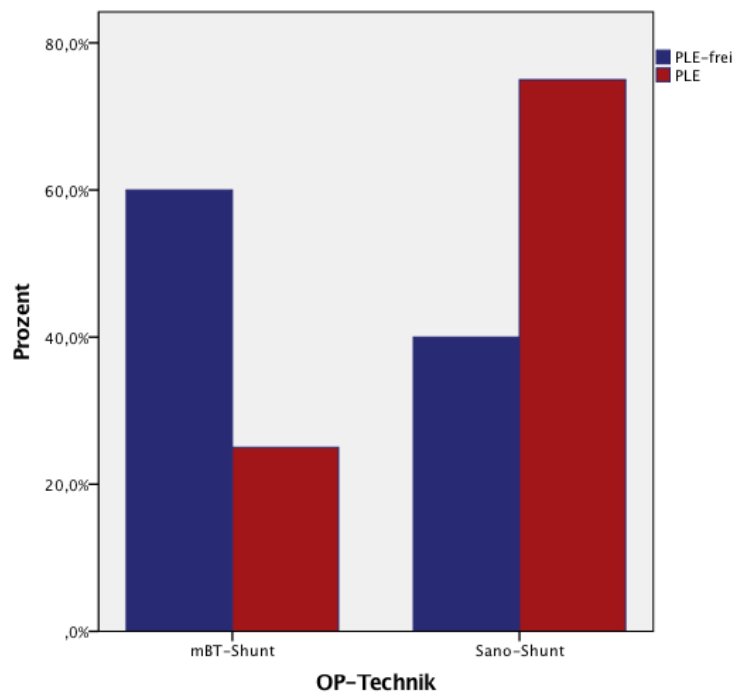
Für eine bessere Vergleichbarkeit wurden die Gruppen weiter unterteilt in Patienten mit HLHS und SV. Die Patienten der HLHS Gruppe mit PLE wurden früher, nach fünf Tagen (5-9) einer Palliation unterzogen, als die Vergleichsgruppe mit 12 Tagen (2-25). (Siehe Abbildung 10).

Die Verteilung der angewendeten Operationstechniken ist in Abbildung 11 veranschaulicht. Es gibt keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Operationstechnik in den beiden Gruppen. In der Gruppe der PLE Patienten wurde allerdings häufiger ein Sano-Shunt angelegt, während in der Vergleichsgruppe die häufigere Technik ein mBT-Shunt war ( $p = 0,3$ ).





**Abbildung 10 Alter zum Zeitpunkt der Erst-Stufen Palliation.** Verglichen wurden die Operationszeitpunkte innerhalb der Gruppe der HLHS Patienten. Hier wurden die Patienten der PLE-Gruppe früher operiert, als die Patienten der Vergleichsgruppe. In der Gruppe der Patienten mit SV gab es keinen Unterschied zwischen der PLE-Gruppe und der Vergleichsgruppe;  $p=0,074$ . Zur besseren graphischen Darstellung wurde ein Patient aus der Abbildung ausgeschlossen. Angaben des ausgeschlossenen Patienten: SV, PLE-frei, Alter bei Erst-Stufen Palliation 316 Tage.



**Abbildung 11 Verteilung der angewendeten Operationstechniken zur Norwood-I Operation.** Unter den Patienten, die einen Sano-Shunt erhielten, ist der Anteil der Patienten größer, die später eine PLE entwickeln, als in der Gruppe der Patienten, die einen mBT-Shunt erhielten;  $p= 0,3$

### **3.2.2 Partielle Cavopulmonale Anastomose**

Es gibt keinen Unterschied in den beiden Gruppen bezüglich des Alters zum Zeitpunkt der PCPC. (siehe Tab. 8). Bei 64 Patienten (96,97%) wurde eine bidirektionale Cavopulmonale Anastomose angelegt. Bei zwei Patienten wurde eine Hemi-Fontan Operation durchgeführt, je ein Patient in der PLE- und der Vergleichsgruppe.

### **3.2.3 Weitere Operationen vor der totalen Cavopulmonalen Anastomose**

Die Gruppen unterscheiden sich nicht in Hinsicht auf weitere Operationen vor TCPC. Operationen an den Pulmonalarterien wurden in der PLE-Gruppe bei einem Patienten (10%) durchgeführt, in der Vergleichsgruppe bei neun Patienten (16,1%;  $p = 0,697$ ).

Alle Patienten mit HLHS benötigten einen Eingriff an der Aorta im Rahmen der modifizierten Norwood-Operation, während nur neun Patienten (21,4%) der SV-Gruppe einen Eingriff an der Aorta benötigten ( $p = 0,0$ ). Sowohl in der PLE-Gruppe, als auch in der Vergleichsgruppe wurde in 50 % der Fälle ein Eingriff an der Aorta durchgeführt ( $p = 1,0$ ). In der Untergruppe der SV- Patienten hat ein Patient (16,7%) der PLE-Gruppe einen Aorteneingriff benötigt, in der Vergleichsgruppe war dies bei acht Patienten (22,2%) notwendig ( $p = 1,0$ ).

Eingriffe an der AV-Klappe wurden bei fünf Patienten (7,6%) durchgeführt. Einer dieser Patienten entwickelte im Verlauf eine PLE (  $p = 1,0$ ).

### 3.3 Präoperative Parameter

#### 3.3.1 Alter (Jahre), Größe (cm) , Gewicht (kg) und Body-Mass-Index (kg/m<sup>2</sup>)

Das mediane Alter zum Zeitpunkt der TCPC in der PLE-Gruppe lag mit 3,04 Jahren (1,7-12,58) nicht relevant über dem medianen Alter in der Vergleichsgruppe, 2,75 Jahre (1,3-5,8; p= 0,616).

In der Gesamtgruppe wurden 24 (36,4%) Kinder später als in der deutschen Leitlinie empfohlen operiert. Im Median weichen diese 6,5 Monate (1-115) von dem in den Leitlinien empfohlenen spätesten Alter von 36 Monaten ab.

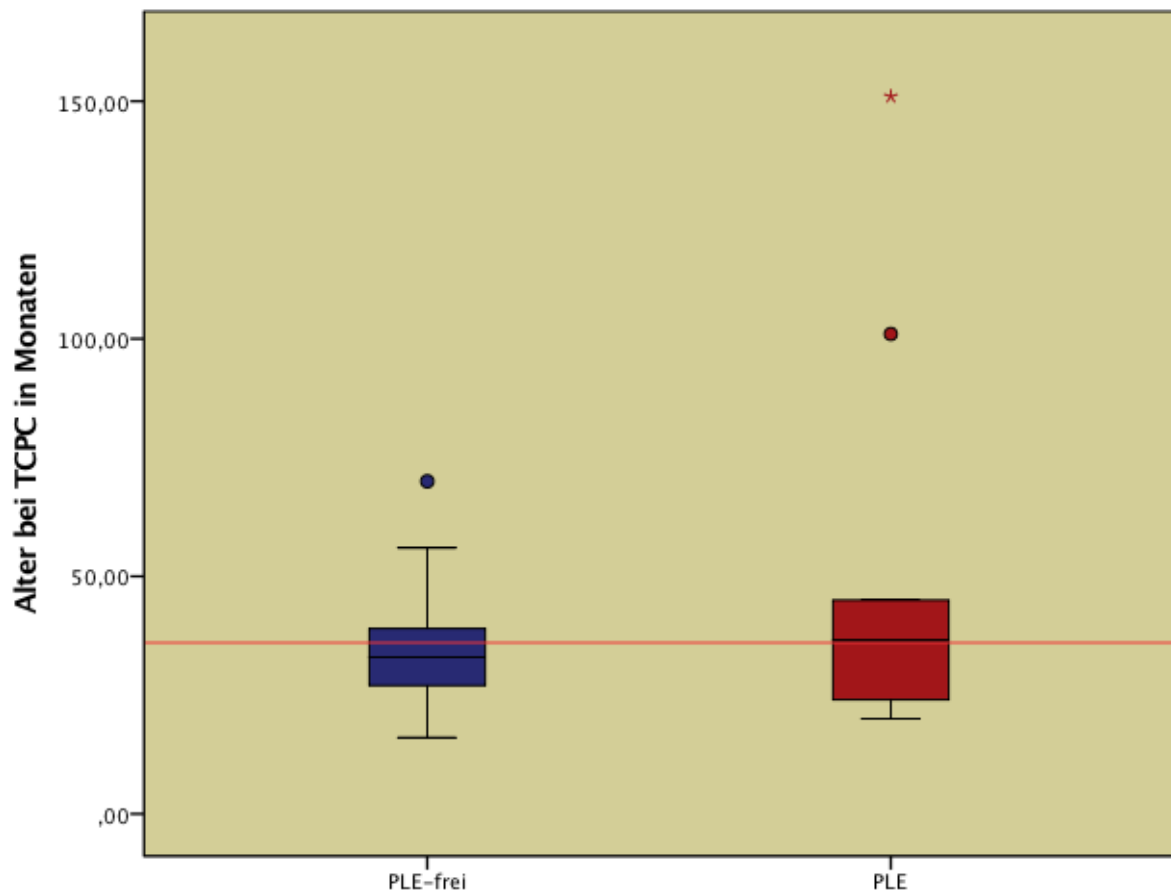
5 Patienten (20,8%), die älter als empfohlen waren entwickelten eine PLE. Das entspricht 50% der Patienten in der PLE Gruppe. In der PLE-freien Gruppe wurden lediglich 33,9% später als empfohlen operiert (p=0,477).

In der PLE-Gruppe werden die Patienten im Median 9 Monate (1-115) nach dem empfohlenen Alter operiert, in der PLE-freien Gruppe 6 Monate (1-34) (p=0,79)

Die genauen Angaben zu Größe, Gewicht und BMI sind Tabelle 4 zu entnehmen. Die Patienten in der PLE-Gruppe sind zum Zeitpunkt der TCPC größer und schwerer als die Patienten der Vergleichsgruppe. Es gibt keine Unterschiede bezüglich des BMI.

	PLE (N=10)	PLE-frei (N=56)	Gesamt (N=66)	p-Wert
Median Größe in cm (Range)	96 (91-157)	91 (74-116,7)	92 (74-157)	0,013
Median Gewicht in kg	13,2 (11,4-64,7)	12,55 (7,7-18,2)	12,6 (7,7- 64,7)	0,076
Median BMI in kg/m <sup>2</sup>	14,8 (12,6-26,3)	15,097 (12,2-19,7)	15,09 (12,2-26,3)	0,817

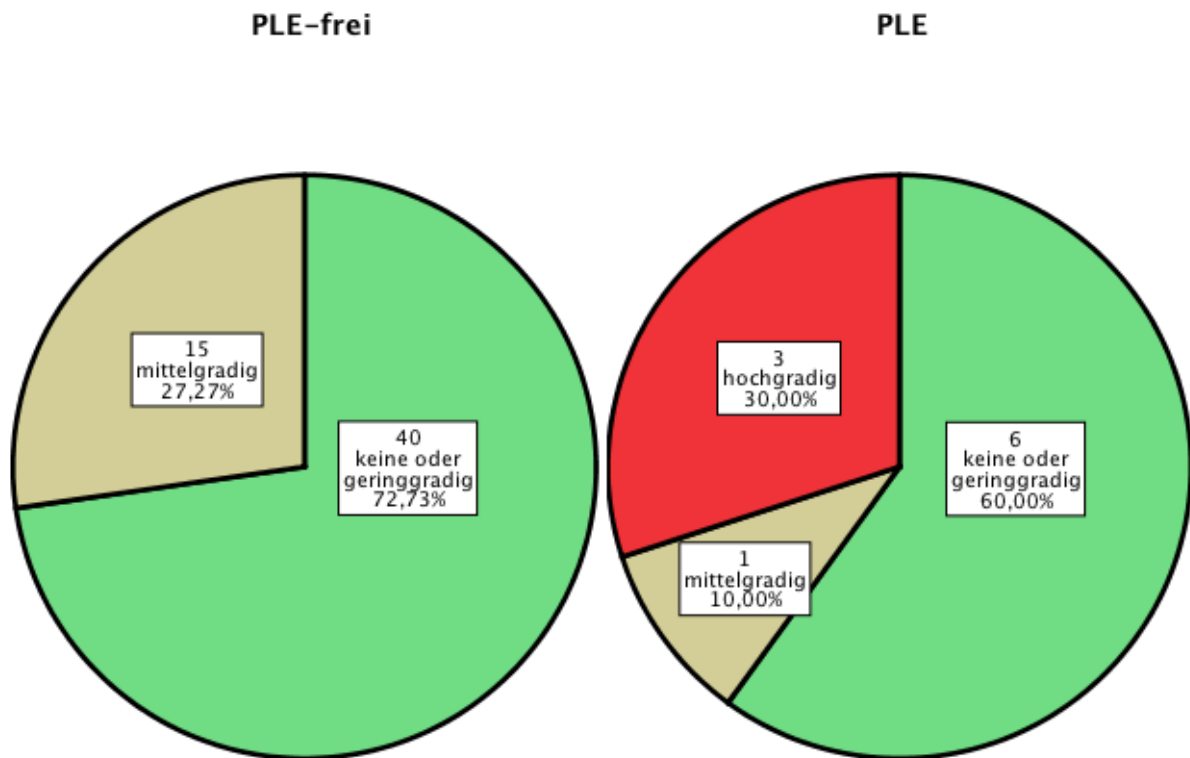
Tabelle 9 Gewicht, Größe und BMI zum Zeitpunkt der PCPC.



**Abbildung 12 Altersboxplot zum Zeitpunkt der TCPC.** Die rote Linie entspricht dem in den Deutschen Leitlinien für univentrikuläre Herzen empfohlenen spätesten Zeitpunkt zu dem die TCPC durchgeführt werden sollte (36 Monate). [1] In der PLE-Gruppe ist ein Trend zu höherem Alter erkennbar ( $p=0,616$ ), außerdem liegt ein größerer Anteil der Patienten in der PLE-Gruppe über dem empfohlenen maximalen Alter ( $p=0,477$ )

### 3.3.2 Echokardiographisch ermittelte Werte

Die Pumpfunktion wurde bei allen Patienten vor der Operation als gut beschrieben. Eine moderate AV-Klappeninsuffizienz wurde bei einem Patienten (10%) in der PLE Gruppe und bei 15 Patienten (27,3%) in der Vergleichsgruppe beschrieben. Kein Patient der Vergleichsgruppe hatte vor der TCPC eine hochgradige AV-Klappeninsuffizienz, während diese in der PLE Gruppe bei drei Patienten (30%) beschrieben ist ( $p=0,002$ ). In der PLE-Gruppe liegen zum Zeitpunkt der TCPC signifikant häufiger hochgradige AV-Klappen Insuffizienzen vor (s. Abbildung 13).



**Abbildung 13 AV-Klappeninsuffizienz.** In der Vergleichsgruppe ist der Anteil derer, die keine AV-Klappeninsuffizienz haben größer als in der PLE-Gruppe. Hochgradige AV-Klappeninsuffizienzen treten nur in der PLE-Gruppe auf;  $p = 0,02$

### 3.3.3 Herzkatheter

Der mittlere pulmonalarterielle Druck unterscheidet sich nicht relevant in den beiden Gruppen. In der PLE-Gruppe liegt er im Median bei 12 mmHg (8-14), in der Vergleichsgruppe bei 11 mmHg (6-20) ( $p = 0,360$ ). Ebenfalls kein Unterschied lässt sich bezüglich des transpulmonalen Gradientens nachweisen, dieser liegt in beiden Gruppen im Median bei 5 mmHg (PLE-Gruppe 1-7, Vergleichsgruppe 1-11;  $p = 0,642$ ).

### 3.3.4 Laborwerte

Die Hämoglobinkonzentration (g/dl), sowie der Hämatokritwert (%) waren im Median in der PLE-Gruppe geringfügig höher als in der Vergleichsgruppe (s.Tabelle 5).

	PLE	PLE-frei	Gesamt	p-Wert
Hämoglobin (Range)	17,55 g/dl (14-20,8)	16,35 g/dl (10-23,3)	16,4 g/dl (10-23,3)	0,145
Hämatokrit (Range)	0,505 % (0,40-0,58)	0,465 % (0,29-0,65)	0,47 % (0,29-0,65)	0,191
Periphere Sauerstoffsättigung (Range)	81% (72-86)	80% (63-94)	80,5% (63-94)	0,693
Systolischer Blutdruck (Range)	108 mmHg (97-115)	100 mmHg (66-128)	101 mmHg (66-128)	0,047

**Tabelle 10 Präoperative Parameter**

### 3.3.5 Sonstige Werte

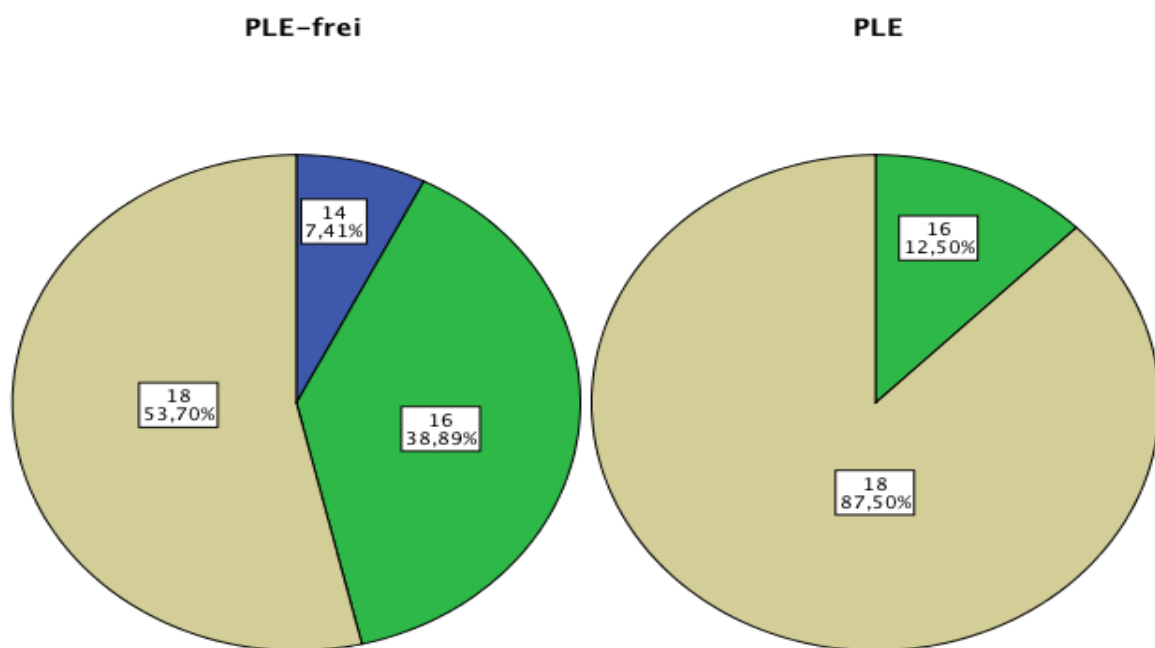
Die Sauerstoffsättigung (%) unterschied sich in beiden Gruppen nicht (s.Tabelle 5). Beim Vergleich der Blutdruckwerte zeigt sich ein zwar signifikanter, aber nur geringer, klinisch nicht relevanter Unterschied in den beiden Gruppen von 8 mmHg ( $p=0,047$ ).

### 3.4 Intraoperative Werte

#### 3.4.1 Operationstechnik

Die Verteilung der Prothesengrößen in beiden Gruppen ist in Abbildung 14 dargestellt. In beiden Gruppen wurde beim größten Anteil der Patienten ein extrakardiales Conduit angelegt. In der PLE-Gruppe wurde in zwei von zehn Patienten (20%) ein intrakardialer Tunnel angewendet, in der Vergleichsgruppe ebenfalls bei zwei Patienten (3,6%;  $p = 0,106$ ).

In beiden Gruppen wurde in den meisten Fällen eine Prothese der Größe 18 mm verwendet. In der Vergleichsgruppe kam bei vier Patienten (7,4%) eine Prothese der Größe 14 mm zum Einsatz. In der PLE-Gruppe wurde in keinem Fall eine kleinere Prothese als 16 mm verwendet ( $p = 0,189$ ).



**Abbildung 14 Verwendete Prothesengrößen in mm.** In beiden Gruppen wurde zum größten Teil eine 18mm Prothese verwendet. Es gibt keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Prothesengröße in den beiden Gruppen;  $p = 0,189$

Eine Fenestration wurde in der PLE-Gruppe bei drei Patienten (30%) durchgeführt. Bei zwei dieser Patienten wurde ein intrakardialer Tunnel angelegt. Der dritte Patient hatte ein extrakardiales Conduit. In der Vergleichsgruppe wurde nur in 3,6% der Fälle eine Fenestration durchgeführt ( $p=0,022$ ). Von diesen Patienten wurde einer mit einem extrakardialen Conduit und der andere mit einem intrakardialen Tunnel versorgt. Es ist nicht mehr nachzuvollziehen aus welchen Gründen die jeweilige Operationstechnik gewählt wurde.

### **3.4.2 Herzlungen-Maschine**

Die Bypasszeit unterschied sich nicht in den beiden Gruppen. In der PLE-Gruppe waren die Patienten im Median 63 Minuten (44-120) an der Herzlungen-Maschine, in der Vergleichsgruppe 70 Minuten (28-212). Eine Aortenklammung wurde bei drei Patienten (30%) der PLE-Gruppe durchgeführt, bei diesen Patienten wurde ebenfalls eine Kardioplegie gegeben. Zwei dieser Patienten wurden mit einem intrakardialen Tunnel versorgt, der dritte Patient mit einem extrakardialen Conduit. In der Vergleichsgruppe wurde die Aorta bei acht Patienten (14,3%) geklemmt und es wurde eine Kardioplegie gegeben. Einer der Patienten wurde mit einem intrakardialen Tunnel versorgt, die anderen sieben erhielten ein extrakardiales Conduit ( $p= 0,351$ ). Die mediane Aortenklammzeit in beiden Gruppen weist keinen Unterschied auf. In der PLE-Gruppe war die Aorta im Median für 26 Minuten geklemmt, in der Vergleichsgruppe für 23,5 Minuten ( $p=0,758$ ).



### **3.5 Postoperative Parameter**

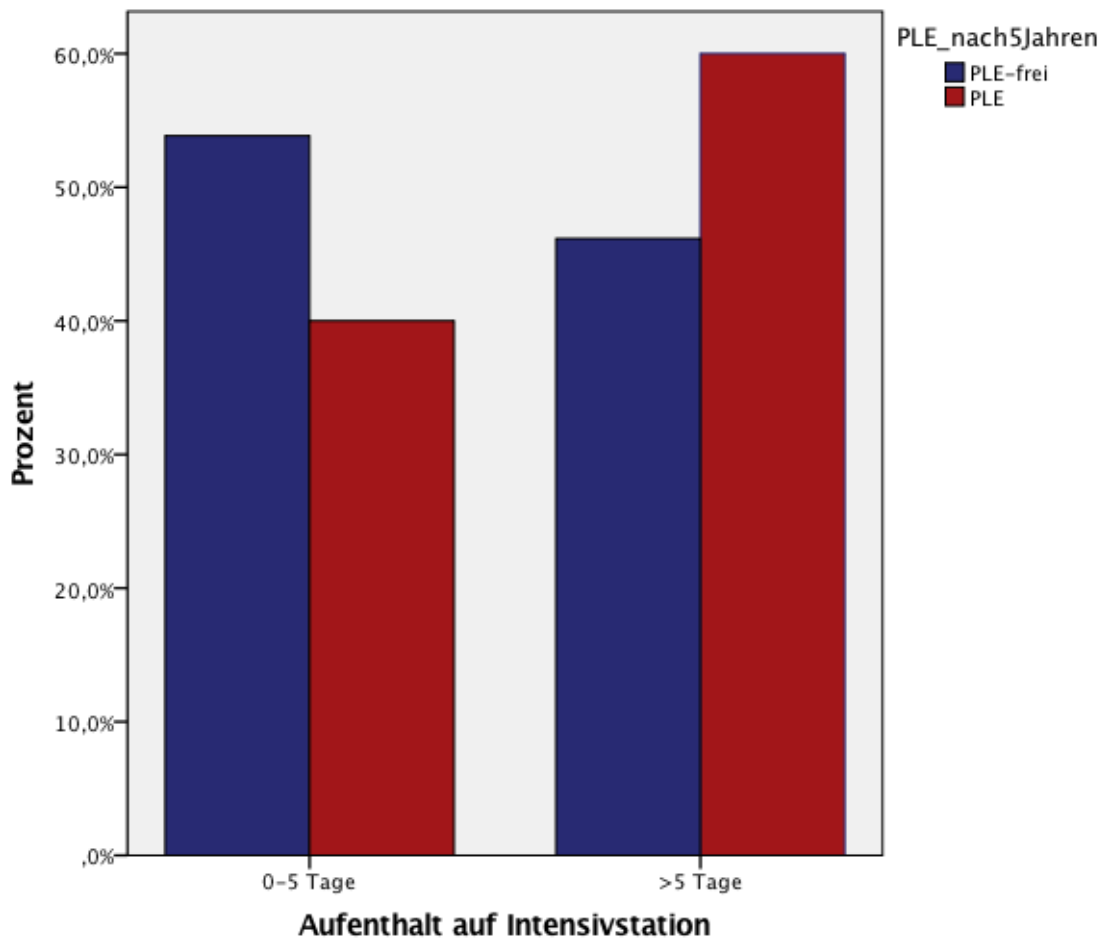
#### **3.5.1 Verlauf auf der Intensivstation**

Es zeigte sich kein relevanter Unterschied bezüglich des ersten gemessenen ZVD am ersten postoperativen Tag. In der PLE-Gruppe lag der Druck im Median bei 11 mmHg (9-17) in der Vergleichsgruppe bei 13 mmHg (6-20) ( $p=0,599$ ).

Neun der Patienten der PLE-Gruppe (90%) benötigten nach der Operation eine Kreislaufunterstützung mit Milrinon (Corotrop®), während in der Vergleichsgruppe nur 76,8% der Patienten Milrinon (Corotrop®) benötigten ( $p=0,445$ ). Im Median benötigten die Patienten der PLE-Gruppe Milrinon (Corotrop®) über eine Dauer von 3,5 Tagen (1-6), während in der Vergleichsgruppe die Kreislaufunterstützung im Median nur 2 Tage (1-21) benötigt wurde ( $p=0,250$ ).

Noch am Operationstag konnten 80,0% der Vergleichsgruppe extubiert werden und nur 60% der PLE-Patienten ( $p=0,221$ ).

Die Zeit, die die Patienten auf der Intensivstation benötigten, unterscheidet sich im Median nur um einen Tag. Während die Patienten der PLE-Gruppe im Median für sechs Tage (4-24) eine intensivmedizinische Betreuung benötigten, waren es in der Vergleichsgruppe im Median fünf Tage (1-29) ( $p=0,518$ ). In der Vergleichsgruppe waren es nur 46,2% der Patienten, die länger als fünf Tage auf der Intensivstation lagen, während es in der PLE-Gruppe 60% waren ( $p=0,502$ ). Es lässt sich in der PLE-Gruppe ein Trend zu einer längeren Intensivzeit erkennen, während in der Vergleichsgruppe, die längeren Zeiten auf Intensivstation eher Einzelfälle sind (s. Abbildung 15).

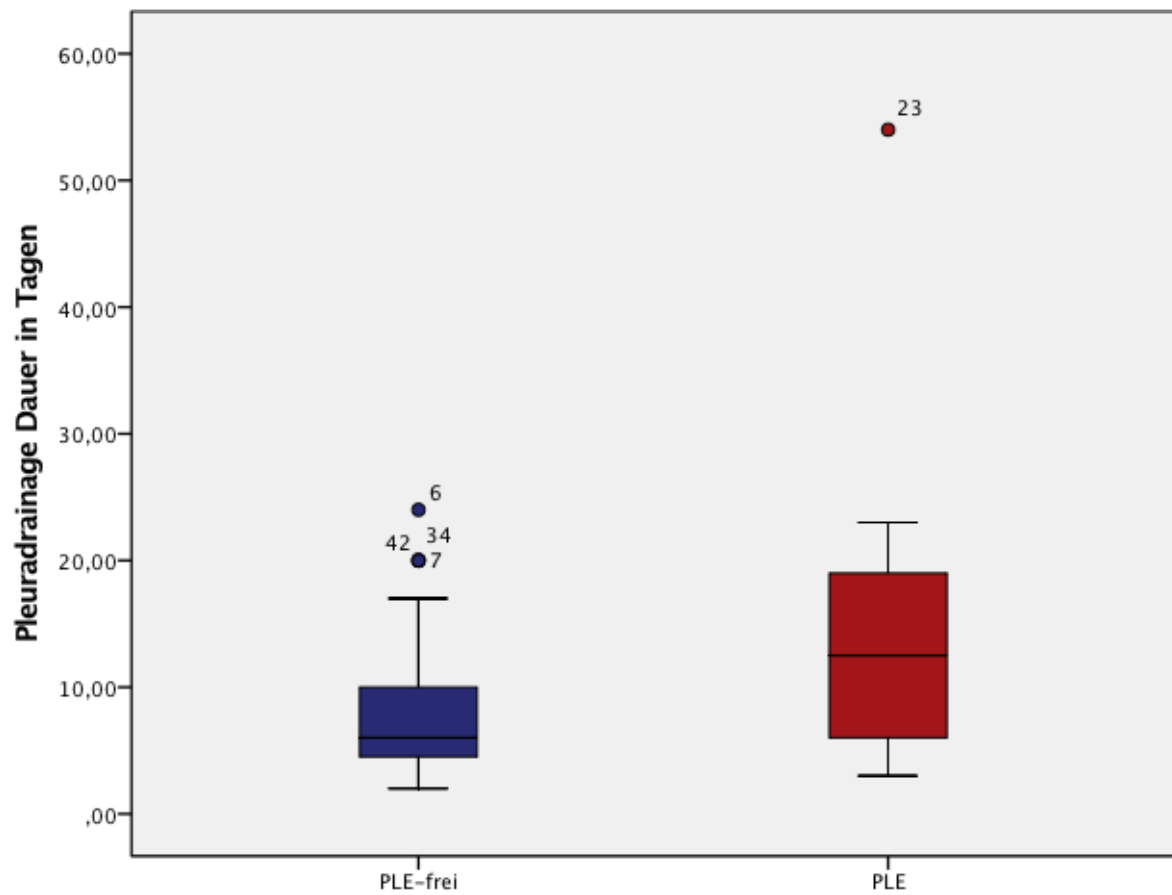


**Abbildung 15 Dauer der Intensivmedizinischen Betreuung.** Unter den Patienten, die länger als 5 Tage auf Intensivstation lagen ist der Anteil der Patienten, die später eine PLE entwickeln höher als unter den Patienten, die maximal 5 Tage auf der Intensivstation verbrachten;  $p=0,502$

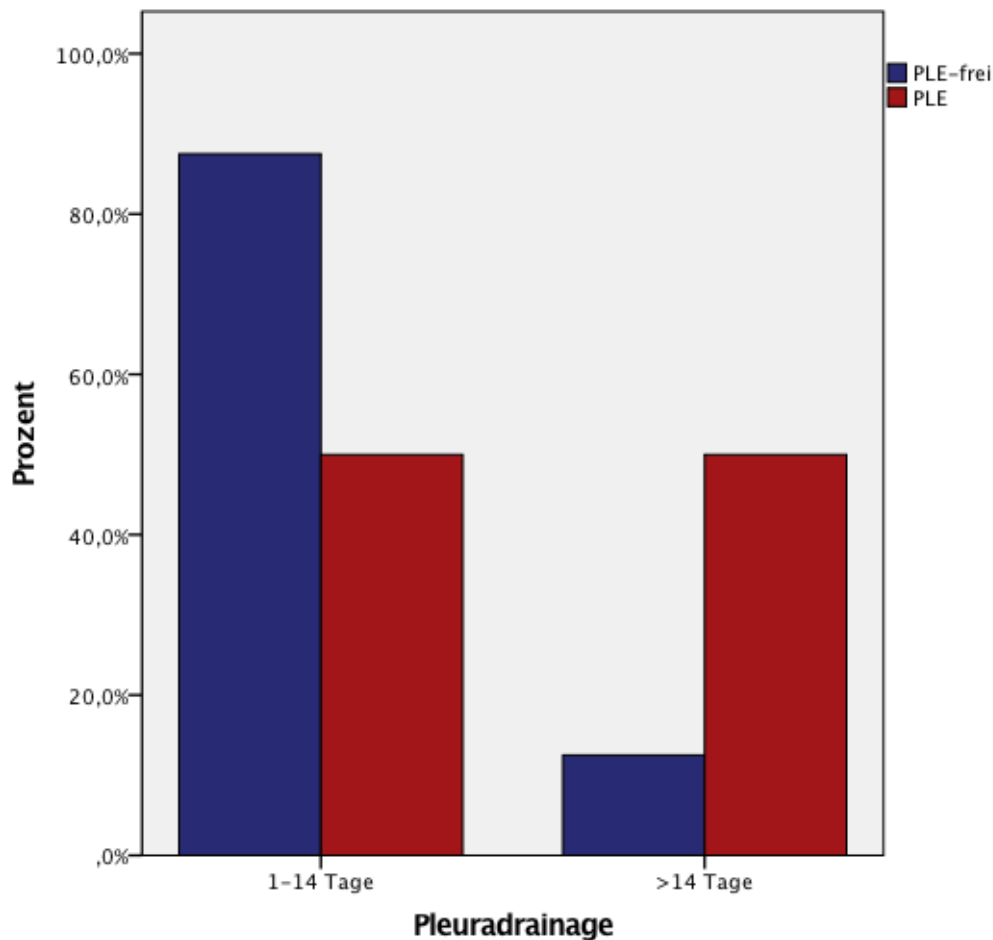
### 3.5.2 Drainagen

Die mediastinale Drainage wurde in beiden Gruppen im Median nach drei Tagen gezogen. (2-11 bzw. 2-15) ( $p=0,919$ ).

Die Pleuradrainage wurde in der Gruppe der PLE Patienten länger benötigt als in der Vergleichsgruppe. In der PLE-Gruppe wurde sie im Median nach 12,5 Tagen (3-54) gezogen, in der Vergleichsgruppe nach sechs Tagen (2-24) ( $p=0,087$ ). (siehe Abbildung 16) Zudem benötigten in der PLE-Gruppe 50% der Patienten eine Pleuradrainage länger als 14 Tage, während der Anteil in der Vergleichsgruppe nur bei 14,6% lag ( $p=0,024$ ) (s. Abbildung 16).



**Abbildung 16 Boxplot zur Lagedauer der Pleuradrainage** In der PLE-Gruppe zeigt sich ein Trend zu einer längeren Liegedauer der Pleuradrainage;  $p = 0,087$



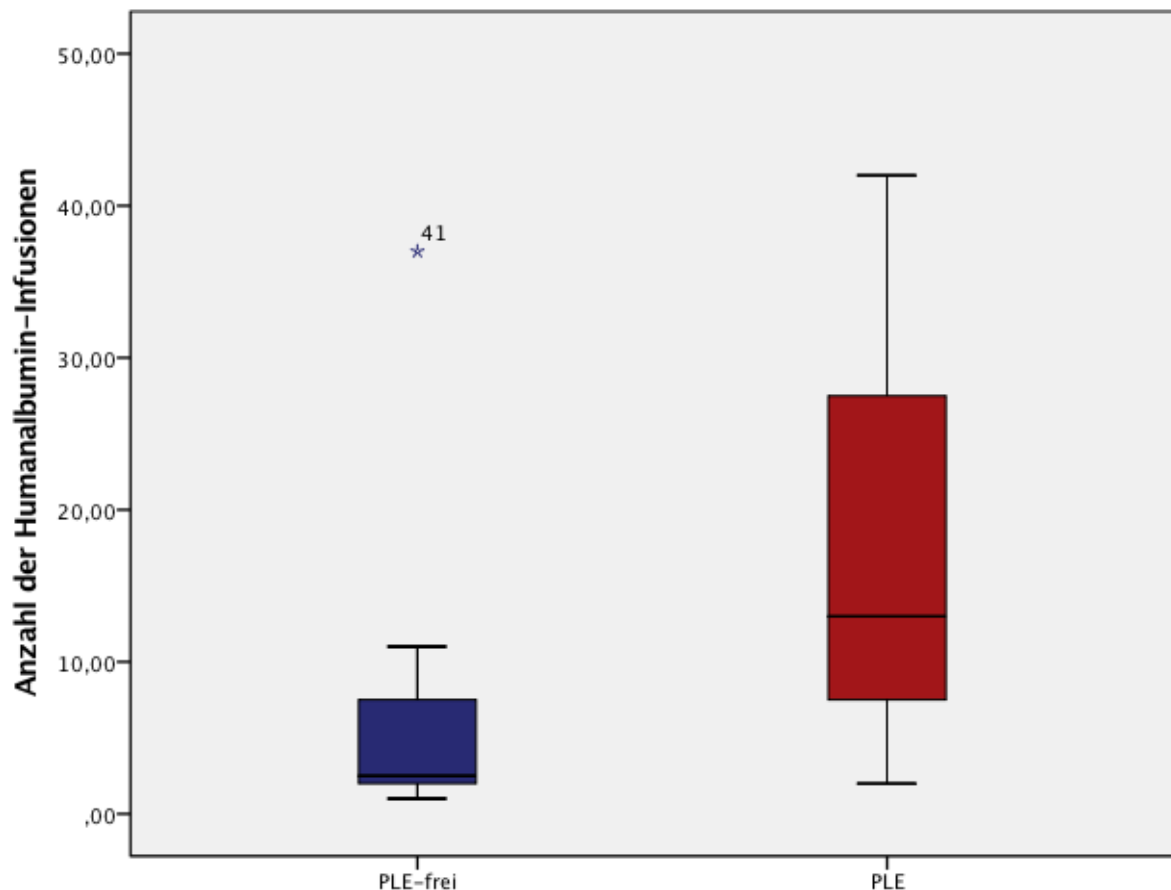
**Abbildung 17 Patienten mit langer Pleuradrainagezeit.** Der Anteil der Patienten, der eine Pleuradraiange länger als 14 Tage benötigte war in der PLE-Gruppe größer als in der Vergleichsgruppe;  $p = 0,024$

Ein Aszites trat in der PLE-Gruppe nicht gehäuft oder verlängert auf. Eine Drainage des Aszites wurde in der PLE-Gruppe bei keinem Patienten benötigt, während in der Vergleichsgruppe bei fünf Patienten eine Punktion oder Drainageanlage erforderlich war. Die vollständigen Daten bezüglich der Drainageverluste sind in Tabelle 11 dargestellt.

Bezüglich des Anteils der Patienten, die eine Substitution mit Humanalbumin benötigten, unterschieden sich die beiden Gruppen nicht. Allerdings benötigten die Patienten der PLE-Gruppe mehr Humanalbumin-Infusionen, als die Patienten der Vergleichsgruppe (siehe Abbildung 18)

	PLE	PLE-frei	Gesamt	p-Wert
Median Pleuradrainage (Range)	12,5 Tage (3-54)	6 Tage (2-24)	6 Tage (2-54)	0,087
Median mediastinale Drainage (Range)	3 Tage (2-11)	3 Tage (2-15)	3 Tage (2-15)	0,919
Auftreten Aszites	5 (50%)	23 (41,41)	28 (42,4%)	0,740
Mediane Zeit Aszites (Range)	3 Tage (1-30)	4 Tage (1-32)	4 Tage (1-32)	0,771
Aszitesdrainage/Punktion	0	5 ( 8,9 % bzw. 21,7% der Patienten mit Aszites)	5 (7,6% bzw. 17,9 % der Patienten mit Aszites	0,584
Humanalbuminsubstitution	3 (30%)	16 (28,6%)	19 (28,8%)	1
Median Anzahl Humanalbumin-Infusionen (Range)	13 Infusionen (2-42)	2,5 Infusionen (1-37)	3 Infusionen (1-42)	0,181

**Tabelle 11 Drainageverluste**



**Abbildung 18 Bedarf an Humanalbumin.** In der PLE-Gruppe benötigten die Patienten, bei denen eine Substitution notwendig war, mehr Humanalbumin als in der Vergleichsgruppe;  $p=0,221$

### 3.5.3 Verlauf des Krankenhausaufenthalts

In der PLE-Gruppe bestand im Median für 7 Tage (4-24) der Bedarf für eine Sauerstoffsubstitution, in der Vergleichsgruppe für 8,5 Tage (2-35) ( $p=0,374$ ). Bei Entlassung unterschied sich die Sauerstoffsättigung in den beiden Gruppen nicht. In der PLE-Gruppe lag sie im Median bei 94% (70-100), in der Vergleichsgruppe bei 95% (63-100) ( $p=0,519$ ).

Die Patienten der PLE-Gruppe waren im Median 22 Tage im Krankenhaus, während die Patienten der Vergleichsgruppe im Median nur 18 Tage im Krankenhaus verbrachten (8-37) ( $p=0,096$ ).

## **4 Diskussion**

### **4.1 Präoperativ**

#### **4.1.1 Ventrikelmorphologie**

Die aktuellen Studien zeigen keine eindeutigen Ergebnisse in Bezug auf die Stellung der Ventrikelmorphologie in der Entwicklung einer PLE.

In unserer Studie zeigte sich kein Unterschied in den Gruppen bezüglich des Vorliegens eines HLHS. Den Verdacht, dass die komplexe Kombination von Vitien im Falle eines HLHS einen Risikofaktor für eine PLE darstellt [61] konnten wir somit nicht bestätigen.

Ein rechter Systemventrikel wird mit einer schlechten Langzeitprognose in Verbindung gebracht. Einige Studien konnten zeigen, dass das Vorliegen einer rechtsventrikulären Ventrikelmorphologie mit einer erhöhten Komplikationsrate, einer erhöhten Sterblichkeit und HTX-Rate, sowohl vor als auch nach Fontan-Operation, einhergeht [2, 3, 37, 126, 127].

In unserer gesamten Kohorte lag in den meisten Fällen ein rechter Systemventrikel vor. Mit 70% in der PLE-Gruppe ist der Anteil größer als in der Vergleichsgruppe. Einen Zusammenhang zwischen der Entwicklung einer PLE und einem rechtsmorphologischem Systemventrikel wurde ebenfalls in anderen Studien nachgewiesen [32, 45, 70, 128].

Die Morphologie des rechten Ventrikels ist dafür vorgesehen, das Niederdrucksystem zu versorgen. Bei der Fontanzirkulation muss der Systemventrikel zusätzlich die Kraft aufbringen, das Blut auch durch das Lungengefäßbett zu pumpen, da ein zweites kontraktiles Element fehlt. Auch wenn der rechte Systemventrikel einen ebenso großen Auswurf wie ein linker Systemventrikel zu gewährleisten scheint, gibt es einige messbare Unterschiede der

Ventrikelfunktion, die auf eine schlechtere Anpassungsfähigkeit des rechten Ventrikels hinweisen [3]. Betrachtet man das Auftreten einer PLE als Endorganschaden durch eine unzureichende Hämodynamik nach Fontan-Operation, ist anzunehmen, dass Patienten mit einem morphologisch rechten Systemventrikel eher gefährdet sind, als Patienten mit einem morphologisch linken Systemventrikel. Da alle Patienten mit HLHS einen morphologisch rechten Ventrikel haben und sie die größte Gruppe der Patienten mit morphologisch rechtem Ventrikel darstellen, ist es schwierig zu unterscheiden, ob die Ventrikelmorphologie oder die Kombination der Vitien beim HLHS der entscheidende Faktor für ein erhöhtes Risiko sind. Generell ist das HLHS ein sehr komplexes Vitium, welches zusätzlich mit Fehlbildungen der Aorta und des linksventrikulären Ausflusstraktes einhergeht. Dass Patienten mit diesem komplexen Vitium einen schwereren Verlauf und ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Endorganschäden, wie zum Beispiel einer PLE, aufweisen, erscheint möglich, ist aber durch unserer Studie nicht nachweisbar.

Alle Patienten mit morphologisch rechtem Systemventrikel sollten als Risikopatienten für die Entwicklung einer PLE angesehen werden, unabhängig vom zugrunde liegenden Vitium.

#### **4.1.2 Vorangegangene Palliationen**

##### **4.1.2.1 Stufe-1**

Der Vergleich der ersten Palliationsstufe ist nicht einfach, da Operationszeitpunkt und Technik je nach vorliegendem Vitium stark variieren. Gerade in der Gruppe der SV Patienten liegen sehr unterschiedliche hämodynamische Bedingungen vor. Die Patienten in der PLE-Gruppe sind im Trend eher jünger zum Zeitpunkt der ersten palliativen Operation als die Patienten in der Vergleichsgruppe. Vergleicht man nur die Patienten mit HLHS, wird dieser Unterschied noch deutlicher. Aus unseren Daten



ist nicht nachzuvollziehen, warum die Patienten früher operiert wurden. Daher ist nicht eindeutig feststellbar, ob der frühe Operationszeitpunkt, oder aber die Ursache für eine früher Operation der ausschlaggebende Risikofaktor ist. Eine instabile hämodynamische Situation nach der Geburt macht eine frühe palliative Operation notwendig. Eine bereits schlechte hämodynamische Ausgangssituation könnte demnach für das Risiko der Entwicklung einer PLE entscheidend sein. Der Einfluss einer Palliation in der Neugeborenenperiode auf die Entwicklung einer PLE wurde in Studien meiner Kenntnis nach bisher nicht untersucht.

Wenn auch der Unterschied nicht signifikant ist, ist auffällig, dass der Sano-Shunt häufiger in der PLE-Gruppe angewendet wurde als in der Vergleichsgruppe. Zwar konnte in Studien gezeigt werden, dass ein Sano-Shunt postoperativ mit einer stabileren hämodynamischen Situation einhergeht [129], doch Studien zu Langzeitfolgen der bei Anlage eines Sano-Shuntes durchgeführten Ventrikulotomie gibt es bisher nicht. Ohye et al. konnten schon zeigen, dass sich der positive Effekt auf das Überleben in Patienten mit Sano-Shunt nach 12 Monaten aufhebt und die Kontraktilität des Systemventrikels in dieser Patientengruppe eingeschränkt ist [20]. Die durch den Eingriff entstehende Narbe im Myokard des rechten Ventrikels hat Folgen für die weitere Entwicklung und Funktion des Systemventrikels [130]. Ein Zusammenhang zwischen PLE und dem Sano-Shunt ist bisher in Studien nicht gezeigt. Es ist denkbar, dass durch eine eingeschränkte Ventrikelkontraktilität durch Ventrikulotomie Patienten mit Sano-Shunt eine weniger optimale Hämodynamik und damit ein höheres Risiko haben, Endorganschäden wie eine PLE zu entwickeln, als Patienten nach Anlage einer mBT-Shunts.

#### **4.1.2.2 Partiiell Kavopulmonale Anastomose**

Bei Unseld et al. zeigte sich eine frühe PCPC als Risikofaktor für die spätere Entwicklung einer PLE oder PB [61]. In unserer Studie zeigte sich kein Unterschied bezüglich des Zeitpunkts der PCPC in den beiden Gruppen.

Shiraishi et al.[131] untersuchten, den Effekt einer frühen PCPC auf die Hämodynamik vor und nach TCPC. In der Gruppe der Patienten, welche zum Zeitpunkt der PCPC jünger als sechs Monate waren, lagen vor TCPC eine niedrigere Sauerstoffsättigung, ein kleinerer Nakata-Index, sowie ein geringeres Verhältnis von pulmonalem Fluss zu systemischem Fluss vor ( $Q_p / Q_s$ ). Nach TCPC zeigten sich längere Drainagezeiten, sowie ein höheres Drainagevolumen, ein höherer ZVD und ein geringerer Nakata-Index. Die Gruppe der bei PCPC jüngeren Patienten bestand vor allem aus HLHS Patienten. Die Autoren verglichen ebenfalls die non-HLHS Patienten und konnten keine Unterschiede in der Hämodynamik vor und nach TCPC darstellen. Lediglich ein erhöhtes Drainagevolumen nach TCPC in der Gruppe der <6 Monate alten Patienten war signifikant.

Durch die PCPC wird der pulsatile Fluss durch die Pulmonalgefäße beendet. Es wird angenommen, dass dadurch der Wachstumsreiz vermindert ist. Dem gegenüber steht die Volumenüberlastung des Systemventrikels und die Belastung der AV-Klappe vor PCPC [131]. Sowohl ein mangelndes Wachstum der pulmonalen Gefäße, als auch eine Volumenüberlastung des Systemventrikels oder eine Belastung der AV-Klappen führen alle am Ende zu einer eingeschränkten hämodynamischen Situation.

Eine frühe PCPC für sich stellt keinen Risikofaktor für die Entwicklung einer PLE da. Der richtige Zeitpunkt ist individuell und abhängig von dem zugrunde liegenden Vitium zu entscheiden.

#### **4.1.3 Alter**

Wir konnten keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Alters zum Zeitpunkt der TCPC feststellen. Allerdings zeigt sich ein erkennbarer Trend zu einem höheren Alter zum Zeitpunkt der TCPC in der PLE-Gruppe. Der Anteil der Patienten, die später als in den Leitlinien empfohlen operiert wurden, ist in der PLE-Gruppe größer. Es war uns nicht möglich nachzuvollziehen warum bei einigen Patienten die TCPC erst sehr spät durchgeführt wurde. In den uns vorliegenden Unterlagen konnte keine medizinische Ursache ermittelt werden. Einige der Patienten stammen aus Polen und wurden teilweise in Polen voroperiert. Es ist möglich, dass die Operationen aufgrund einer unzureichenden Zugänglichkeit nicht früher durchgeführt werden konnten. Da es nicht möglich war eine medizinische Begründung für eine spätere Operation auszuschließen, können wir nicht differenzieren ob der Trend zu einem höheren Alter bei TCPC in der PLE-Gruppe durch unbekannte Co-Faktoren bedingt ist oder das Alter selbst einen Risikofaktor darstellt.

In anderen Studien wurde das Alter als Risikofaktor ausgeschlossen [58, 61, 70, 86, 128]. Heutzutage wird eine frühe TCPC empfohlen. Der Großteil der Kinder wird demnach im Alter zwischen dem 18. und 36. Lebensmonat operiert und der Anteil der Kinder, die deutlich älter sind ist in aktuellen Studien eher gering. In unserer Studie dagegen gibt es 24 Kinder (36,4%), die über dem empfohlenen Alter liegen und 12 Kinder (18,2%) mit einem deutlichen Abstand zur Altersempfehlung von über einem halben Jahr. Ein späterer Operationszeitpunkt bedingt ein längeres Bestehen einer Versorgung mit Mischblut. Die Kinder sind dadurch für eine längere Zeit einer mehr oder weniger ausgeprägten Hypoxämie ausgesetzt. Yi et al [126] konnten zeigen, dass in der Gruppe in der die TCPC mit längerem Abstand zur PCPC durchgeführt wurde, die Sauerstoffsättigung vor TCPC geringer ist als in der Gruppe der früher nach PCPC operierten Patienten. Auch Ono et al. [132] untersuchten das

Outcome nach TCPC in einer älteren Population. Die Autoren konnten zeigen, dass bei später TCPC-Operation ein schlechteres Langzeitüberleben, sowie eine schlechtere Ventrikelfunktion vorliegen.

Eine länger bestehende Hypoxämie könnte zu einer ungenügenden Versorgung der Endorgane und somit zu einem erhöhten Risiko für eine Schädigung dieser führen. Eine dadurch vorbestehende Schädigung im Intestinaltrakt könnte die Entwicklung einer PLE begünstigen. Ono et al. zeigten in einer Studie, dass die Durchführung der TCPC vor dem 18. Lebensmonat mit einer besseren Ventrikelfunktion im Langzeitverlauf korreliert [133]. Eine bessere Ventrikelfunktion führt zu einer besseren Versorgung der Endorgane, was ebenfalls zu der Annahme eines geringeren Risikos für die Entwicklung einer PLE bei TCPC in jüngerem Alter führen könnte.

Der optimale Operationszeitpunkt stellt einen Balanceakt dar. Eine zu frühe TCPC führt aufgrund des ausbleibenden Wachstums der Pulmonalgefäße nach TCPC bei normalem somatischem Wachstum [134] zu einem schlecht entwickelten pulmonalen Gefäßbett. Die Hämodynamik der Fontanzirkulation ist abhängig von einem niedrigen pulmonalen Widerstand. Ein nicht ausreichend entwickeltes Gefäßbett könnte mit einer schlechten Hämodynamik einhergehen und damit einen Risikofaktor für die Entwicklung von Endorganschäden wie der PLE darstellen. Eine zu spät durchgeführte TCPC führt dagegen durch die oben aufgeführten Mechanismen zu einer Ventrikelbelastung und Minderversorgung der Endorgane.

Unterstützt wird diese Annahme durch die Werte für Hämoglobin und Hämatokrit in unserer Studie. Hier ist ein Trend zu höheren Werten in der PLE-Gruppe zu erkennen. Höhere Hämoglobinwerte bei mit höherem Alter operierten Patienten konnten ebenfalls in einer Studien von Ono et al. [132] belegt werden. Hohe

Hämoglobin- und Hämatokritwerte sind ein Zeichen für eine länger bestehende Hypoxämie.

Die Kinder der PLE-Gruppe waren größer und schwerer als in der Vergleichsgruppe. Dies, sowie der signifikant geringfügig höhere systolische Blutdruck in der PLE-Gruppe, ist am ehesten auf ein höheres Alter in dieser Gruppe zurückzuführen.

#### **4.1.4 Präoperativer pulmonalarterieller Druck**

Mehrere Studien [31, 35, 67] zeigen einen Zusammenhang zwischen einem präoperativ erhöhten mittleren pulmonalarteriellen Druck bzw. einer Obstruktion der Pulmonalgefäße und dem Auftreten einer PLE im Verlauf.

In unserer Studie konnte kein Unterschied in den beiden Gruppen nachgewiesen werden. Im Unterschied zu Pundi et al. [35], die in ihrer Studie eine große Zeitspanne ab 1973 einschlossen, war unsere Studie beschränkt auf Patienten, die nach 2003 operiert wurden. Nach aktuellen Leitlinien [1] wird bei der Auswahl der Patienten für eine TCPC ein niedriger pulmonalarterieller Druck und Widerstand vorausgesetzt. Der pulmonalarterielle Druck der Patienten unserer Studie liegt aufgrund dieser Auswahlkriterien in beiden Gruppen in einem nahezu identischen Bereich. Der präoperative pulmonalarterielle Druck kann deshalb in unserer Studie als Risikofaktor weder bestätigt noch ausgeschlossen werden.

Die Fontanhämodynamik basiert auf einer passiven Durchblutung der Lungengefäße. Voraussetzung dafür ist ein niedriger Druck und Widerstand im pulmonalarteriellen System. Für eine optimale Hämodynamik ist ein unbeeinträchtigter Fluss durch die Pulmonalgefäße erforderlich [31]. Ein erhöhter pulmonalarterieller Druck weist auf eine funktionelle oder mechanische Obstruktion im pulmonalen Gefäßbett und damit auf eine nicht optimale hämodynamische Situation hin.

#### **4.1.5 AV-Klappen- Insuffizienz**

In unserer Kohorte ist der Anteil der Patienten mit präoperativ relevanten AV-Klappeninsuffizienzen größer als in der Vergleichsgruppe. Präoperative AV-Klappeninsuffizienzen konnten auch schon in anderen Studien als Risikofaktoren für das Auftreten einer PLE herausgearbeitet werden [58, 72] und mit einem häufigeren Auftreten von Langzeitkomplikationen inklusive der PLE assoziiert werden [24, 135]. Durch eine AV-Klappeninsuffizienz ist der Systemventrikel einer Volumenbelastung ausgesetzt [72]. Eine chronische Volumenbelastung des Systemventrikels schädigt das Myokard und führt zu einer schlechteren Pumpleistung. Eine AV-Klappeninsuffizienz hat außerdem einen negativen Effekt auf den pulmonalen Blutfluss [135]. Da die Fontan-Zirkulation ohne ein zweites pulsatile Element vor dem pulmonalen Kreislauf auskommen muss, ist sie auf einen niedrigen pulmonalarteriellen Druck angewiesen. Durch eine AV-Klappeninsuffizienz kommt es zu einem Rückstau im Vorhof und erhöhtem Druck im pulmonalen Kreislauf. Die hämodynamische Situation wird hierdurch eingeschränkt. Dadurch ist das Risiko für eine Endorganschädigung und somit für eine PLE erhöht.

Durch den Rückstau im pulmonalem Gefäßsystem hat eine AV-Klappen Insuffizienz außerdem einen negativen Einfluss auf den ZVD und erhöht damit das Risiko für durch einen hohen ZVD verursachte Folgeerkrankungen [135, 136].

#### **4.1.6 Präoperative Ausgangssituation**

Die Patienten der PLE-Gruppe scheinen zusammenfassend eine schlechtere Ausgangssituation zu haben scheinen. Ohuchi et al. konnten zeigen, dass Patienten, die später eine PLE entwickeln, bereits vor der TCPC eine größere Anzahl an Medikamenten einnehmen, was die Autoren auf schwerere Krankheitsverläufe zurückführen [70].

Es ist anzunehmen, dass die Pathogenese der PLE nicht erst nach einer TCPC beginnt, sondern bereits vorher eine schlechte hämodynamische Situation vorliegt. Eine rechte Morphologie des Systemventrikels oder eine Belastung des Myokards durch strukturelle Störungen, führen zu einer nicht optimalen hämodynamischen Situation mit einer eventuellen Minderdurchblutung in peripheren Stromgebieten. Diese Minderdurchblutung könnte Endorganschäden wie die PLE begünstigen [86, 87]. Rodriguez de Santiago et al. konnten einen Zusammenhang zwischen einer schlechten EF, sowie einem schlechtem CI und dem Auftreten einer PLE zeigen [137].

#### **4.2 Intraoperativ**

In der PLE-Gruppe wurde signifikant häufiger eine Fenestration angelegt. Es geht aus unseren Daten nicht hervor, weshalb die Fenestrationsen angelegt wurden. Es ist aber anzunehmen, dass nicht die Fenestration als Risikofaktor für die Entwicklung einer PLE zu werten ist, sondern die Situation, die der Entscheidung zur Fenestration zugrunde lag.

Die Fenestration wird in manchen Fällen als Therapieoption bei PLE Patienten angewendet [103, 104]. Atz et al. konnten in einer Studie zum Langzeitverlauf von Patienten mit Fenestration keinen Zusammenhang zwischen Fenestration und dem Auftreten einer PLE finden [138]. Auch Rodríguez de Santiago et. al konnten in Ihrer Studie keinen Zusammenhang zwischen Fenestration und der Entwicklung einer PLE zeigen [137]. Puelz et al. zeigten anhand eines Computermodells die Auswirkung einer Fenestration auf die Hämodynamik. In ihrer Studie führte eine Fenestration zu einem höheren Auswurf und einer besseren Durchblutung des Splanchnikusgebietes. Hsia et al. konnten dies auch in einer klinischen Studie zeigen.[139] Beides sind Faktoren, welche mit der Pathophysiologie einer PLE in Verbindung gebracht werden [140]. Das Anlegen einer Fenestration bei der TCPC

wird demnach mit einer hohen Wahrscheinlichkeit nicht die Entwicklung einer PLE begünstigen. Es ist anzunehmen, dass das Vorhandensein einer Fenestration eher protektive Auswirkungen hat. Das Ergebnis unserer Studie ist am ehesten durch nicht bestimmbare Co-Faktoren zu erklären.

Die Bypasszeit stellte bei unseren Patienten keinen Risikofaktor für die Entwicklung einer PLE dar. Sowohl bei Powell et al. als auch bei Feld et al. dagegen war eine lange Bypassdauer während der TCPC mit der Entwicklung einer PLE signifikant assoziiert [45, 128]. Eine längere Bypassdauer ist bedingt durch eine höhere Komplexität der Operation oder auftretende Komplikationen. Es wäre möglich, dass nicht die lange Zeit am Bypass eine PLE begünstigt, sondern das Risiko durch die bei uns nicht erfasste, zugrunde liegende Ursache für die verlängerte Operationsdauer erhöht wird.

Zwar konnte in unseren Daten kein Risiko in einer bestimmten Operationstechnik oder Prothesen-Größe gezeigt werden. Bei einer Vielzahl von unterschiedlichen zugrundeliegenden Vitien, welche zu einer univentrikulären Palliation führen, ist aber anzunehmen, dass die optimale chirurgische Korrektur für jeden Patienten individuell sein muss. Ist die gewählte Anastomose für den einzelnen Patienten nicht optimal, kann es zu einer schlechten hämodynamischen Situation aufgrund ungünstiger Flusseigenschaften mit einem großem Energieverlust kommen. Dies kann das Risiko für Endorganschäden wie die PLE erhöht.

Die Fontanzirkulation ist in einem hohen Maße abhängig von einer optimalen Energieeffizienz. Diese ist Thema vieler Studien, die sich mit Computermodellen der univentrikulären Hämodynamik beschäftigen [140-146]. Dabei scheint schon die Anordnung der Anastomosen einen relevanten Einfluss auf den Energieverlust zu haben [141]. Eine entsprechende individuelle OP-Planung könnte einen positiven



Einfluss auf den Langzeitverlauf der Patienten haben. Individuelle Planung anhand von virtuellen Modellen ist ebenfalls Thema der aktuellen Forschung [147, 148].

Rijnberg et al. [149] zeigten in einem Fallbericht mittels MRT Flussanalyse, dass selbst der turbulente Fluss in einem blind endenden Pulmonararterienstumpf zu einem hohen Energieverlust führen kann. Dies ist ein Beispiel dafür, dass die Hämodynamik der Fontan-Zirkulation nicht mit Standardmaßen zu beurteilen ist. Bei der Evaluation der Hämodynamik muss auf individuelle Begebenheiten geachtet werden.

Eine individuelle Planung der Anastomose mit einer maximalen Energieeffizienz könnte das Risiko für eine PLE reduzieren.

### **4.3 Postoperativ**

#### **4.3.1 Pleuradrainage**

In unserer PLE-Gruppe zeigte sich ein deutlicher Trend zu langen postoperativen Pleuradrainagezeiten. In dieser Gruppe benötigten signifikant mehr Patienten eine Pleuradrainage über 14 Tage als in der Vergleichsgruppe (50% vs 14,6%  $p = 0,024$ ). Einen Zusammenhang zwischen postoperativen Pleuraergüssen und dem späteren Auftreten einer PLE konnte auch in anderen Studien belegt werden [32, 58, 67, 77]. Der lange postoperative Bedarf einer Pleuradrainage konnte in verschiedenen Studien ebenfalls mit einem generell schlechteren Langzeitverlauf in Verbindung gebracht werden [32, 38]. Das postoperativ vermehrte Auftreten von Pleuraergüssen ist ein frühes Zeichen einer schlechten hämodynamischen Situation, welche später im Verlauf zu einem Versagen der Fontan-Zirkulation zum Beispiel in Form einer PLE führt [32].

In unserer Studie konnte nicht zwischen Pleuraerguss und Chylothorax differenziert werden, da die entsprechende Diagnostik nicht durchgeführt wurde. Lo Rito et al.

konnten in ihrer Studie zeigen, dass nur der postoperative Chylothorax ein Risikofaktor für ein schlechteres Langzeitergebnis sei. Die Autoren werten das postoperative Auftreten eines Chylothorax ebenfalls als frühes Zeichen einer Intoleranz gegenüber der Fontan-Physiologie [150].

In unserer Studie gab es zwischen den beiden Gruppen keinen Unterschied bezüglich des Anteils der Patienten, die postoperativ eine Substitution mit Humanalbumin bedurften. Allerdings zeigte sich in der PLE-Gruppe ein Trend zu einem höheren Bedarf an Infusionen. Dies deutet daraufhin, dass es in der PLE-Gruppe bereits postoperativ zu einem erhöhten Verlust von proteinreicher Flüssigkeit kommt, der zur Stabilisierung der Eiweißwerte mittels Humanalbumin-Substitution ausgeglichen werden muss.

In anderen Studien wiederum konnte dieser Zusammenhang nicht aufgedeckt werden [128].

#### **4.3.2 Intensivstation**

In unserer Studie zeigte sich in der PLE-Gruppe ein Trend zu einer längeren Intensivzeit, einem höheren Bedarf an Kreislaufunterstützung und zu einem späteren Extubationszeitpunkt. Die längere Intensivzeit ist am ehesten bedingt durch längere Thoraxdrainagezeiten.

Ono et al. analysierten die Risikofaktoren für einen langen postoperativen Intensivaufenthalt. Sie konnten das Vorliegen eines HLHS als Risikofaktor aufzeigen. Außerdem bestätigte die Studie, dass ein langer postoperativer Intensivaufenthalt mit einem schlechteren Langzeitüberleben korreliert [151]. Ein längerer Intensivaufenthalt wurde bisher in keiner Studie mit dem Auftreten einer PLE in Verbindung gebracht.

Ein langer postoperativer Intensivaufenthalt ist ein Hinweis auf eine schlechte Anpassung an die Fontan-Zirkulation. Diese Kinder sind im weiteren Verlauf gefährdet für Endorganschäden wie die PLE.

#### **4.3.3 Postoperativer Verlauf**

Der postoperative Sauerstoffbedarf und die periphere Sauerstoffsättigung bei Entlassung waren identisch in den beiden Gruppen.

In der PLE-Gruppe waren die Patienten im Median 4 Tage länger im Krankenhaus als in der Vergleichsgruppe. Ein verlängerter Krankenhausaufenthalt konnte auch schon von Feldt et al. als Risikofaktor für die Entwicklung einer PLE hervorgehoben werden [45]. Eine mögliche Ursache für den längeren Aufenthalt könnten die längeren Drainagezeiten sein.

Es scheint einen Zusammenhang zwischen einem komplizierten postoperativen Verlauf und dem Auftreten einer PLE zu geben. Es ist anzunehmen, dass Patienten mit komplizierten und prolongierten postoperativen Verläufen die Fontan-Zirkulation nicht gut tolerieren und die PLE im Verlauf ein weiteres Zeichen einer schlechten hämodynamischen Situation ist bzw. das Resultat einer damit zusammenhängenden unzureichenden Versorgung der Endorgane.

Der postoperative ZVD zeigte in unserer Studie keine Unterschiede in den beiden Gruppen. Allerdings ist zu beachten, dass aufgrund der retrospektiven Analyse die erhobenen Werte nur eine eingeschränkte Vergleichbarkeit aufweisen. Die Werte wurden nicht unter identischen Voraussetzungen erhoben. Für eine bessere Aussagekraft bezüglich des postoperativen ZVDs wäre eine Studie mit einer standardisierten Messung notwendig.

Ohuchi et al. konnten in einer Studie demonstrieren, dass Patienten, die eine PLE entwickeln, ein Jahr nach der Fontan-Operation, vor dem Beginn der Erkrankung höhere ZVD-Werte haben, als Patienten, die keine PLE entwickeln [70]. Ein hoher

ZVD scheint eine Rolle in der Pathogenese der PLE zu spielen. Er ist von vielen Autoren als Ursache für Veränderungen im lymphatischen System, welche mit der PLE in Verbindung gebracht werden, beschrieben [65, 109, 150, 152].

Außerdem korreliert ein erhöhter ZVD mit dem Auftreten von Lebererkrankungen [136]. Es ist anzunehmen, dass eine Schädigung der Leber als Ort der Proteinsynthese im Falle eines Proteinverlusts im Rahmen einer PLE den Proteinmangel verstärkt und damit einen negativen Einfluss auf den Verlauf einer PLE hat.

Bei der Nachuntersuchung der Fontan-Patienten sollte der ZVD regelmäßig gemessen werden. Dabei ist zu beachten, dass nicht nur die Messung des Ruhewertes, sondern auch die Messung unter Volumenbelastung wichtige Parameter zur Beurteilung der hämodynamischen Situation darstellen [91]. Bei Vorliegen eines erhöhten ZVDs sollte eine Ursachen-Diagnostik durchgeführt und ein mögliches Beheben und damit ein Absenken des ZVDs angestrebt werden, um das Risiko der Entwicklung einer PLE zu minimieren. Ohuchi et al. schlagen einen Grenzwert von 12 mmHg vor [70].

## **5 Limitationen**

Unsere Studie unterliegt den Limitationen des retrospektiven Studiendesigns. Die erhobenen Daten sind nicht immer unter einheitlichen Bedingungen erhoben worden. Echokardiographische Untersuchungen wurden von unterschiedlichen Untersuchern durchgeführt, was zu unterschiedlichen Einschätzungen von Klappenfunktionen führte. Teilweise waren Daten nicht mehr auffindbar.

Ein Großteil der am Klinikum der Universität München operierten Patienten stammte aus dem Ausland und ist heimatnah weiter betreut worden. Eine Kontaktaufnahme

zu diesen Patienten scheiterte, wodurch der aktuelle Status bei einem großen Anteil der Patienten nicht bis zum 5. Follow-up Jahr nachvollzogen werden konnte.

Aufgrund mangelnder Daten beschränkten wir unseren Beobachtungszeitraum auf 5 Jahre postoperativ. Eine PLE tritt allerdings auch häufig erst zu einem späteren Zeitpunkt auf. Es ist deshalb nicht sicher auszuschließen, dass Patienten der Vergleichsgruppe nicht im weiteren Verlauf eine PLE entwickeln.

Unsere Studie bezieht sich nur auf die am KUM operierten Patienten. Die Fontan-Operation ist eine nicht häufig durchgeführte Operation. Das Auftreten einer PLE ist ebenfalls selten, dadurch kam es zu sehr geringen Fallzahlen, was eine statistische Auswertung erschwert. Es besteht ein dringender Bedarf an großen multizentrischen Studien zur weiteren Aufklärung der Ursachen und Risikofaktoren einer PLE, um die Lebensqualität und Lebenserwartung der immer älter werdenden Fontan-Population zu verbessern.

## **6 Zusammenfassung**

Die kontinuierliche Verbesserung der Operationstechniken und der medizinischen Nachversorgung hat zu einer immer älter werdenden Fontan-Population geführt. Durch die längere Überlebenszeit zeigen sich die Auswirkungen, die eine Fontan-Zirkulation auf den gesamten Organismus hat. Die Fontan-Zirkulation bleibt eine palliative Lösung und führt zu unphysiologischen Gegebenheiten, die auf die Dauer zur Schädigung multipler Organsysteme führen.

Ziel unserer Studie war es, Risikofaktoren für die Entwicklung einer PLE nach Fontan-Operation zu finden, um prädisponierte Patienten frühzeitig zu identifizieren und frühzeitig zu behandeln, bevor es zum Ausbruch von Symptomen der Erkrankung kommt, die die Lebensqualität stark einschränken.

Das retrospektive Studiendesign mit einer kleinen Fallzahl ermöglichte keine statistische Risikoanalyse. Allerdings zeigten sich deutliche Trends, welche sich auch in anderen aktuellen Studien bestätigen.

Alle herausgearbeiteten Risikofaktoren haben gemeinsam, dass sie die hämodynamische Situation beeinflussen: ein rechtsmorphologischer Systemventrikel, komplizierte und prolongierte prä- und postoperative Verläufe, sowie hämodynamische Hindernisse z.B. durch Stenosen oder AV-Klappeninsuffizienzen. Die PLE scheint das Symptom einer nicht tolerierten univentrikulären Hämodynamik zu sein.

Immer wieder gibt es Berichte über Patienten, bei denen eine Verbesserung der hämodynamischen Situation, wie das Dilatieren von Stenosen, die Korrektur von Klappeninsuffizienzen, die Anlage eines Überlaufventils etc., zu einer kompletten Remission der PLE führte. Eine gut funktionierende Fontan-Zirkulation ist entscheidend, um das Auftreten einer PLE zu vermeiden.

Die Vielzahl und Komplexität der zugrundeliegenden Vitien ermöglicht keine standardisierte Therapie. Die Planung und der Verlauf müssen individuell und flexibel sein. Die optimale Versorgung der Endorgane sollte zu jedem Zeitpunkt gewährleistet sein, um Folgeschäden zu vermeiden. Außerdem ist der Erhalt einer guten Ventrikelfunktion für das Langzeitüberleben entscheidend. Eine möglichst energieeffiziente Anastomose optimiert die hämodynamische Situation und damit die Versorgung der Endorgane. Moderne MRT-Techniken und Computersimulationen könnten in die Planung der Eingriffe einbezogen werden und möglicherweise das Langzeitüberleben verbessern.

Eine regelmäßige Evaluation der Hämodynamik ist zu empfehlen, um die Störung möglichst vor einer eventuell irreversiblen Schädigung von Endorganen aufzudecken.

Ein komplikationsreicher postoperativer Verlauf, vor allem bei lange anhaltenden Pleuraergüssen sollte als Hinweis auf eine mögliche Intoleranz gegenüber der univenrikulären Korrektur gewertet werden. In diesem Falle sollte die hämodynamische Situation der Patienten kritisch reevaluiert und nach Möglichkeit verbessert werden. Ist eine Verbesserung der Situation nicht möglich, sollten diese Patienten engmaschig in Hinblick auf ein Versagen der Fontan-Hämodynamik zum Beispiel in Form einer PLE überwacht werden, um ein frühzeitiges Eingreifen zur Vermeidung von Endorganschäden zu ermöglichen.

Regelmäßige Screenings auf erhöhten intestinalen Eiweißverlust, vor allem bei diesen Risikopatienten, können helfen, die Entwicklung einer PLE frühzeitig aufzudecken. So könnte vor dem Ausbruch der stark die Lebensqualität einschränkenden Symptome nach einem Auslöser gesucht werden und eventuell eine massive Verschlechterung des Allgemeinzustandes und Malnutrition vermieden werden.

## 7 Literaturverzeichnis

1. A. Hager, S.O., R. Cesnjevar. *S2k Leitlinie Pädiatrische Kardiologie: Univentrikuläres Herz im Kindes- und Jugendalter*. 2011 [29.10.2018]; Available from: [www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/023-039l\\_S2k\\_Univentrikuläres\\_Herz\\_Kinder\\_Jugendliche\\_2014-06.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/023-039l_S2k_Univentrikuläres_Herz_Kinder_Jugendliche_2014-06.pdf).
2. Erikssen, G., et al., *Survival in patients with univentricular hearts: the impact of right versus left ventricular morphology*. *Open Heart*, 2018. **5**(2): p. e000902.
3. Ghelani, S.J., et al., *Impact of Ventricular Morphology on Fiber Stress and Strain in Fontan Patients*. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2018. **11**(7): p. e006738.
4. Haas, N.A. and U. Kleideiter, *Kinderkardiologie: Klinik und Praxis der Herzerkrankungen bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen*. 1 ed. 2011, Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG.
5. Blum, U., H. Meyer, and P. Beerbaum, *Hypoplastisches Linksherzsyndrom (HLHS)*, in *Kompendium angeborene Herzfehler bei Kindern: Diagnose und Behandlung*. 2016, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 277-287.
6. Mair, R., *Aortenatresie, hypoplastisches Linksherzsyndrom und hypoplastischer Linksherzkomplex*, in *Herzchirurgie: Die Eingriffe am Herzen und den herznahen Gefäßen*. 2010, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 461-472.
7. Kaiser, L., et al., *Mastery of Cardiothoracic Surgery*. 2013, Philadelphia, UNITED STATES: Wolters Kluwer.
8. Blum, U., H. Meyer, and P. Beerbaum, *Trikuspidalatresie (TrA)*, in *Kompendium angeborene Herzfehler bei Kindern: Diagnose und Behandlung*. 2016, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 195-207.
9. Lange, R. and J. Hörer, *Funktionell singulärer Ventrikel und Fontan-Operation*, in *Herzchirurgie: Die Eingriffe am Herzen und den herznahen Gefäßen*. 2010, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 331-363.
10. Blum, U., H. Meyer, and P. Beerbaum, *Atrioventrikularkanal*, in *Kompendium angeborene Herzfehler bei Kindern: Diagnose und Behandlung*. 2016, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 77-87.
11. Blum, U., H. Meyer, and P. Beerbaum, *Double Outlet Right Ventricle (DORV)*, in *Kompendium angeborene Herzfehler bei Kindern: Diagnose und Behandlung*. 2016, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 167-181.
12. Fontan, F. and E. Baudet, *Surgical repair of tricuspid atresia*. *Thorax*, 1971. **26**(3): p. 240-8.
13. Glenn, W.W., *Circulatory bypass of the right side of the heart. IV. Shunt between superior vena cava and distal right pulmonary artery; report of clinical application*. *N Engl J Med*, 1958. **259**(3): p. 117-20.
14. Norwood, W.I. and M.L. Jacobs, *Fontan's procedure in two stages*. *Am J Surg*, 1993. **166**(5): p. 548-51.
15. B.Asfour, C.S., *Leitfaden Kinderherzchirurgie*. 2 ed. 2009, Berlin: Steinkopff Verlag.
16. Ziemer, G., *Herzchirurgie: die Eingriffe am Herzen und den herznahen Gefäßen*. 3. ed. 2010, Berlin; Heidelberg: Springer Medizin.
17. Haas, N.A. 29. *Leitlinie Pädiatrische Kardiologie: Hypoplastisches Linksherzsyndrom*. 2013 [cited 2018 30.10.2018]; Available from: [http://www.kinderkardiologie.org/fileadmin/user\\_upload/Leitlinien/29\\_LL\\_Hypoplastisches\\_Linksherzsyndrom.pdf](http://www.kinderkardiologie.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/29_LL_Hypoplastisches_Linksherzsyndrom.pdf).



18. Akintoye, E., et al., *Optimum age for performing Fontan operation in patients with univentricular heart*. Congenit Heart Dis, 2019. **14**(2): p. 138-139.
19. Loomba, R.S., et al., *Timing of Fontan Completion in Children with Functionally Univentricular Hearts and Isomerism: The Impact of Age, Weight, and Pre-Fontan Arterial Oxygen Saturation*. Pediatr Cardiol, 2019. **40**(4): p. 753-761.
20. Ohye, R.G., et al., *Comparison of shunt types in the Norwood procedure for single-ventricle lesions*. N Engl J Med, 2010. **362**(21): p. 1980-92.
21. Bergersen, L., et al., *The Pre-Glenn and Pre-Fontan Catheterization*, in *Congenital Heart Disease: The Catheterization Manual*, L. Bergersen, et al., Editors. 2009, Springer US: Boston, MA. p. 107-109.
22. Itatani, K., et al., *Optimal conduit size of the extracardiac Fontan operation based on energy loss and flow stagnation*. Ann Thorac Surg, 2009. **88**(2): p. 565-72; discussion 572-3.
23. Januszewska, K., et al., *Lateral Atrial Tunnel Fontan Operation Predisposes to the Junctional Rhythm*. Pediatr Cardiol, 2017. **38**(4): p. 712-718.
24. Mery, C.M., et al., *Contemporary Outcomes of the Fontan Operation: A Large Single-Institution Cohort*. Ann Thorac Surg, 2019.
25. Bouhout, I., et al., *Effect of Fenestration on Fontan Procedure Outcomes: A Meta-Analysis and Review*. Ann Thorac Surg, 2020. **109**(5): p. 1467-1474.
26. Lemler, M.S., et al., *Fenestration improves clinical outcome of the fontan procedure: a prospective, randomized study*. Circulation, 2002. **105**(2): p. 207-12.
27. Saiki, H., et al., *Fenestration in the Fontan circulation as a strategy for chronic cardioprotection*. Heart, 2019. **105**(16): p. 1266-1272.
28. Vyas, H., et al., *Results of transcatheter Fontan fenestration to treat protein losing enteropathy*. Catheter Cardiovasc Interv, 2007. **69**(4): p. 584-9.
29. Chatrath, R., et al., *Fenestrated Amplatzer device for percutaneous creation of interatrial communication in patients after Fontan operation*. Catheter Cardiovasc Interv, 2003. **60**(1): p. 88-93.
30. Kreutzer, J., et al., *Transcatheter fenestration dilation and/or creation in postoperative Fontan patients*. Am J Cardiol, 1997. **79**(2): p. 228-32.
31. Ono, M., et al., *Clinical outcome following total cavopulmonary connection: a 20-year single-centre experience*. Eur J Cardiothorac Surg, 2016. **50**(4): p. 632-641.
32. Hirsch, J.C., et al., *Fontan operation in the current era: a 15-year single institution experience*. Ann Surg, 2008. **248**(3): p. 402-10.
33. Hosein, R.B., et al., *Factors influencing early and late outcome following the Fontan procedure in the current era. The 'Two Commandments'?* Eur J Cardiothorac Surg, 2007. **31**(3): p. 344-52; discussion 353.
34. Lee, T.M., et al., *Risk factor analysis for second-stage palliation of single ventricle anatomy*. Ann Thorac Surg, 2012. **93**(2): p. 614-8; discussion 619.
35. Pundi, K.N., et al., *40-Year Follow-Up After the Fontan Operation: Long-Term Outcomes of 1,052 Patients*. J Am Coll Cardiol, 2015. **66**(15): p. 1700-10.
36. Rogers, L.S., et al., *18 years of the Fontan operation at a single institution: results from 771 consecutive patients*. J Am Coll Cardiol, 2012. **60**(11): p. 1018-25.
37. d'Udekem, Y., et al., *Predictors of survival after single-ventricle palliation: the impact of right ventricular dominance*. J Am Coll Cardiol, 2012. **59**(13): p. 1178-85.

38. Poh, C.L. and Y. d'Udekem, *Life After Surviving Fontan Surgery: A Meta-Analysis of the Incidence and Predictors of Late Death*. Heart Lung Circ, 2018. **27**(5): p. 552-559.
39. Diller, G.P., et al., *Predictors of morbidity and mortality in contemporary Fontan patients: results from a multicenter study including cardiopulmonary exercise testing in 321 patients*. Eur Heart J, 2010. **31**(24): p. 3073-83.
40. d'Udekem, Y., et al., *Redefining expectations of long-term survival after the Fontan procedure: twenty-five years of follow-up from the entire population of Australia and New Zealand*. Circulation, 2014. **130**(11 Suppl 1): p. S32-8.
41. Downing, T.E., et al., *Long-term survival after the Fontan operation: Twenty years of experience at a single center*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2017. **154**(1): p. 243-253.e2.
42. Schwartz, I., et al., *Late outcomes after the Fontan procedure in patients with single ventricle: a meta-analysis*. Heart, 2018. **104**(18): p. 1508-1514.
43. Dennis, M., et al., *Clinical Outcomes in Adolescents and Adults After the Fontan Procedure*. J Am Coll Cardiol, 2018. **71**(9): p. 1009-1017.
44. Fuchs, J., et al., *Erkrankungen und Therapieformen des unteren Gastrointestinaltrakts*, in *Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung*, B. Rodeck and K.-P. Zimmer, Editors. 2013, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 265-331.
45. Feldt, R.H., et al., *Protein-losing enteropathy after the Fontan operation*. J Thorac Cardiovasc Surg, 1996. **112**(3): p. 672-80.
46. Schumacher, K.R., et al., *Fontan-associated protein-losing enteropathy and plastic bronchitis*. J Pediatr, 2015. **166**(4): p. 970-7.
47. Udink Ten Cate, F.E., et al., *Towards a proposal for a universal diagnostic definition of protein-losing enteropathy in Fontan patients: a systematic review*. Heart, 2016. **102**(14): p. 1115-9.
48. Hill, R.E., et al., *Fecal clearance of alpha 1-antitrypsin: a reliable measure of enteric protein loss in children*. J Pediatr, 1981. **99**(3): p. 416-8.
49. Florent, C., et al., *Intestinal clearance of alpha 1-antitrypsin. A sensitive method for the detection of protein-losing enteropathy*. Gastroenterology, 1981. **81**(4): p. 777-80.
50. Fuchs, J., M.S. Keller, and H. Müller, *Erkrankungen und Therapieformen des unteren Gastrointestinaltrakts.*, in *Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung*, Z.K. Rodeck B, Editor. 2013, Springer-Verlag: Berlin, Heidelberg.
51. Ballauff, A., et al., *Funktions- und Laboruntersuchungen*, in *Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung*, B. Rodeck and K.-P. Zimmer, Editors. 2013, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 107-135.
52. Haeney, M.R., et al., *Is faecal alpha 1-antitrypsin excretion a reliable screening test for protein-losing enteropathy?* Lancet, 1979. **2**(8153): p. 1161-2.
53. Catassi, C., et al., *Reliability of random fecal alpha 1-antitrypsin determination on nondried stools*. J Pediatr, 1986. **109**(3): p. 500-2.
54. Magazzu, G., et al., *Reliability and usefulness of random fecal alpha 1-antitrypsin concentration: further simplification of the method*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 1985. **4**(3): p. 402-7.
55. Fujii, T., et al., *Fecal  $\alpha$ 1-Antitrypsin Concentrations as a Measure of Enteric Protein Loss After Modified Fontan Operations*. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, 2003. **37**(5): p. 577-580.

56. Malec, E., et al., *Results of the Fontan operation with no early mortality in 248 consecutive patients*. Kardiol Pol, 2017. **75**(3): p. 255-260.
57. Evans, W.N., et al., *Fontan Outcomes and Pulmonary Blood Flow at Birth*. Pediatr Cardiol, 2016. **37**(1): p. 30-6.
58. Allen, K.Y., et al., *Effect of Fontan-Associated Morbidities on Survival With Intact Fontan Circulation*. Am J Cardiol, 2017. **119**(11): p. 1866-1871.
59. Lin, W.S., et al., *Protein-losing enteropathy after the Fontan operation: clinical analysis of nine cases*. Chang Gung Med J, 2006. **29**(5): p. 505-12.
60. Holler, F., et al., *Low serum 25-hydroxyvitamin D levels and secondary hyperparathyroidism in Fontan patients*. Cardiol Young, 2016. **26**(5): p. 876-84.
61. Unseld, B., et al., *An Early Glenn Operation May be Associated with the Later Occurrence of Protein-Losing Enteropathy in Fontan Patients : Association of Early Glenn and Failing Fontan*. Pediatr Cardiol, 2017. **38**(6): p. 1155-1161.
62. Atz, A.M., et al., *Longitudinal Outcomes of Patients With Single Ventricle After the Fontan Procedure*. J Am Coll Cardiol, 2017. **69**(22): p. 2735-2744.
63. Mertens, L., et al., *Protein-losing enteropathy after the Fontan operation: an international multicenter study. PLE study group*. J Thorac Cardiovasc Surg, 1998. **115**(5): p. 1063-73.
64. Silvilairat, S., et al., *Protein-losing enteropathy after the Fontan operation: associations and predictors of clinical outcome*. Congenit Heart Dis, 2008. **3**(4): p. 262-8.
65. Meadows, J., K. Gauvreau, and K. Jenkins, *Lymphatic obstruction and protein-losing enteropathy in patients with congenital heart disease*. Congenit Heart Dis, 2008. **3**(4): p. 269-76.
66. Thacker, D., et al., *Use of oral budesonide in the management of protein-losing enteropathy after the Fontan operation*. Ann Thorac Surg, 2010. **89**(3): p. 837-42.
67. Rijnberg, F.M., et al., *A 45-year experience with the Fontan procedure: tachyarrhythmia, an important sign for adverse outcome*. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2019.
68. Breatnach, C.R., et al., *Prevalence of Subclinical Enteric Alpha-1-Antitrypsin Loss in Children with Univentricular Circulation Following Total Cavopulmonary Connection*. Pediatr Cardiol, 2018. **39**(1): p. 33-37.
69. John, A.S., et al., *Clinical outcomes and improved survival in patients with protein-losing enteropathy after the Fontan operation*. J Am Coll Cardiol, 2014. **64**(1): p. 54-62.
70. Ohuchi, H., et al., *Haemodynamic characteristics before and after the onset of protein losing enteropathy in patients after the Fontan operation*. Eur J Cardiothorac Surg, 2013. **43**(3): p. e49-57.
71. Ohuchi, H., et al., *Mode of death and predictors of mortality in adult Fontan survivors: A Japanese multicenter observational study*. Int J Cardiol, 2018.
72. Caneo, L.F., et al., *Lessons Learned From a Critical Analysis of the Fontan Operation Over Three Decades in a Single Institution*. World J Pediatr Congenit Heart Surg, 2017. **8**(3): p. 376-384.
73. Shi, W.Y., et al., *Heart transplantation in Fontan patients across Australia and New Zealand*. Heart, 2016. **102**(14): p. 1120-6.
74. Davies, R.R., et al., *Outcomes after transplantation for "failed" Fontan: a single-institution experience*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2012. **143**(5): p. 1183-1192.e4.

75. Pundi, K.N., et al., *Heart transplantation after Fontan: Results from a surgical Fontan cohort*. *Pediatr Transplant*, 2016. **20**(8): p. 1087-1092.
76. Bode, L., S. Murch, and H.H. Freeze, *Heparan sulfate plays a central role in a dynamic in vitro model of protein-losing enteropathy*. *J Biol Chem*, 2006. **281**(12): p. 7809-15.
77. Kim, G.B., et al., *Significance of circulating hepatocyte growth factor in protein-losing enteropathy after Fontan operation*. *Pediatr Cardiol*, 2011. **32**(7): p. 917-23.
78. Lenz, D., et al., *Protein-losing enteropathy in patients with Fontan circulation: is it triggered by infection?* *Crit Care*, 2003. **7**(2): p. 185-90.
79. Hoashi, T., et al., *Steroid pulse therapy for protein-losing enteropathy after the Fontan operation*. *Congenit Heart Dis*, 2009. **4**(4): p. 284-7.
80. Ryerson, L., et al., *Usefulness of heparin therapy in protein-losing enteropathy associated with single ventricle palliation*. *Am J Cardiol*, 2008. **101**(2): p. 248-51.
81. Magdo, H.S., et al., *Immune Abnormalities in Fontan Protein-Losing Enteropathy: A Case-Control Study*. *J Pediatr*, 2015. **167**(2): p. 331-7.
82. Chiu, N.T., et al., *Protein-losing enteropathy: diagnosis with (99m)Tc-labeled human serum albumin scintigraphy*. *Radiology*, 2001. **219**(1): p. 86-90.
83. Shimizu, T., et al., *Enhanced production of interferon-gamma as a possible cause of protein-losing enteropathy after modified Fontan operation*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2003. **37**(4): p. 504-7.
84. Miranda, C., et al., *The Use of Fecal Calprotectin Levels in the Fontan population*. *Pediatr Cardiol*, 2018. **39**(3): p. 591-594.
85. Carroccio, A., et al., *Diagnostic accuracy of fecal calprotectin assay in distinguishing organic causes of chronic diarrhea from irritable bowel syndrome: a prospective study in adults and children*. *Clin Chem*, 2003. **49**(6 Pt 1): p. 861-7.
86. Ozawa, H., et al., *Contractility-afterload mismatch in patients with protein-losing enteropathy after the Fontan operation*. *Pediatr Cardiol*, 2014. **35**(7): p. 1225-31.
87. Ostrow, A.M., H. Freeze, and J. Rychik, *Protein-losing enteropathy after fontan operation: investigations into possible pathophysiologic mechanisms*. *Ann Thorac Surg*, 2006. **82**(2): p. 695-700.
88. Rychik, J. and S. Gui-Yang, *Relation of mesenteric vascular resistance after Fontan operation and protein-losing enteropathy*. *Am J Cardiol*, 2002. **90**(6): p. 672-4.
89. Du Bois, F., et al., *Echocardiographic characteristics in Fontan patients before the onset of protein-losing enteropathy or plastic bronchitis*. *Echocardiography*, 2018. **35**(1): p. 79-84.
90. Larsen, R., *Überwachung der Herz-Kreislauf-Funktion, in Anästhesie und Intensivmedizin in Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie*. 2012, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 51-70.
91. Kim, J., et al., *Importance of dynamic central venous pressure in Fontan circulation*. *Heart Vessels*, 2018. **33**(6): p. 664-670.
92. Senzaki, H., et al., *Cardiac rest and reserve function in patients with Fontan circulation*. *J Am Coll Cardiol*, 2006. **47**(12): p. 2528-35.
93. Ono, S., et al., *Comparison of Clinical Profiles in Patients with Protein-Losing Enteropathy With and Without Fontan Circulation*. *Pediatr Cardiol*, 2018. **39**(7): p. 1290-1298.

94. Connor, F.L., et al., *Successful resection of localized intestinal lymphangiectasia post-Fontan: role of (99m)technetium-dextran scintigraphy*. Pediatrics, 2003. **112**(3 Pt 1): p. e242-7.
95. Sung, C., et al., *The thoracic duct and the Fontan patient*. Echocardiography, 2017. **34**(9): p. 1347-1352.
96. Dori, Y., et al., *MRI of lymphatic abnormalities after functional single-ventricle palliation surgery*. AJR Am J Roentgenol, 2014. **203**(2): p. 426-31.
97. Itkin, M., et al., *Protein-Losing Enteropathy in Patients With Congenital Heart Disease*. J Am Coll Cardiol, 2017. **69**(24): p. 2929-2937.
98. Cheung, Y.F., M.P. Leung, and K.Y. Yuen, *Legionella pneumonia and bacteraemia in association with protein-losing enteropathy after Fontan operation*. J Infect, 2001. **42**(3): p. 206-7.
99. Morsheimer, M.M., et al., *Risk Factors and Clinical Significance of Lymphopenia in Survivors of the Fontan Procedure for Single-Ventricle Congenital Cardiac Disease*. J Allergy Clin Immunol Pract, 2016. **4**(3): p. 491-6.
100. Goldberg, D.J., et al., *Children with protein-losing enteropathy after the Fontan operation are at risk for abnormal bone mineral density*. Pediatr Cardiol, 2012. **33**(8): p. 1264-8.
101. Schumacher, K.R., et al., *Fontan-associated protein-losing enteropathy and postheart transplant outcomes: A multicenter study*. J Heart Lung Transplant, 2019. **38**(1): p. 17-25.
102. Brizard, C.P., et al., *Original Surgical Procedure for the Treatment of Protein-Losing Enteropathy in Fontan Patients: Report of Two Midterm Successes*. Circulation, 2016. **134**(8): p. 625-7.
103. Rychik, J., J.J. Rome, and M.L. Jacobs, *Late surgical fenestration for complications after the Fontan operation*. Circulation, 1997. **96**(1): p. 33-6.
104. Mertens, L., M. Dumoulin, and M. Gewillig, *Effect of percutaneous fenestration of the atrial septum on protein-losing enteropathy after the Fontan operation*. Br Heart J, 1994. **72**(6): p. 591-2.
105. Jacobs, M.L., et al., *Protein-losing enteropathy after Fontan operation: resolution after baffle fenestration*. Ann Thorac Surg, 1996. **61**(1): p. 206-8.
106. Lemes, V., et al., *Fenestration of extracardiac fontan and reversal of protein-losing enteropathy: case report*. Pediatr Cardiol, 1998. **19**(4): p. 355-7.
107. Antonio, M., et al., *Thoracic Duct Decompression for Protein-Losing Enteropathy in Failing Fontan Circulation*. Ann Thorac Surg, 2016. **101**(6): p. 2370-3.
108. Smith, C.L., et al., *Decompression of the thoracic duct: A novel transcatheter approach*. Catheter Cardiovasc Interv, 2019.
109. Maleux, G., et al., *Percutaneous embolization of lymphatic fistulae as treatment for protein-losing enteropathy and plastic bronchitis in patients with failing Fontan circulation*. Catheter Cardiovasc Interv, 2019.
110. Persic, M., N.L. Browse, and I. Prpic, *Intestinal lymphangiectasia and protein losing enteropathy responding to small bowel restriction*. Arch Dis Child, 1998. **78**(2): p. 194.
111. Gursu, H.A., et al., *Oral budesonide as a therapy for protein-losing enteropathy in children after the Fontan operation*. J Card Surg, 2014. **29**(5): p. 712-6.
112. John, A.S., et al., *The use of oral budesonide in adolescents and adults with protein-losing enteropathy after the Fontan operation*. Ann Thorac Surg, 2011. **92**(4): p. 1451-6.

113. Turner, Z., L. Lanford, and S. Webber, *Oral budesonide as a therapy for protein-losing enteropathy in patients having undergone Fontan palliation*. Congenit Heart Dis, 2012. **7**(1): p. 24-30.
114. Rychik, J., D.A. Piccoli, and G. Barber, *Usefulness of corticosteroid therapy for protein-losing enteropathy after the Fontan procedure*. Am J Cardiol, 1991. **68**(8): p. 819-21.
115. Therrien, J., G.D. Webb, and M.A. Gatzoulis, *Reversal of protein losing enteropathy with prednisone in adults with modified fontan operations: long term palliation or bridge to cardiac transplantation?* Heart, 1999. **82**(2): p. 241-3.
116. Rothman, A. and J. Snyder, *Protein-losing enteropathy following the Fontan operation: resolution with prednisone therapy*. Am Heart J, 1991. **121**(2 Pt 1): p. 618-9.
117. Zellers, T.M. and K. Brown, *Protein-losing enteropathy after the modified fontan operation: oral prednisone treatment with biopsy and laboratory proved improvement*. Pediatr Cardiol, 1996. **17**(2): p. 115-7.
118. Uzun, O., et al., *Resolution of protein-losing enteropathy and normalization of mesenteric Doppler flow with sildenafil after Fontan*. Ann Thorac Surg, 2006. **82**(6): p. e39-40.
119. Donnelly, J.P., et al., *Reversal of protein-losing enteropathy with heparin therapy in three patients with univentricular hearts and Fontan palliation*. J Pediatr, 1997. **130**(3): p. 474-8.
120. Okano, S., et al., *Effectiveness of High-dose Spironolactone Therapy in a Patient with Recurrent Protein-losing Enteropathy after the Fontan Procedure*. Intern Med, 2016. **55**(12): p. 1611-4.
121. Ringel, R.E. and S.B. Peddy, *Effect of high-dose spironolactone on protein-losing enteropathy in patients with Fontan palliation of complex congenital heart disease*. Am J Cardiol, 2003. **91**(8): p. 1031-2, a9.
122. Bac, D.J., et al., *Octreotide for protein-losing enteropathy with intestinal lymphangiectasia*. Lancet, 1995. **345**(8965): p. 1639.
123. Kim, S.J., et al., *Reversal of protein-losing enteropathy with calcium replacement in a patient after Fontan operation*. Ann Thorac Surg, 2004. **77**(4): p. 1456-7.
124. Kagiya, Y., et al., *Successful combined intravenous and subcutaneous immunoglobulin treatment for intractable protein-losing enteropathy in a patient long after Fontan-type operation*. J Cardiol Cases, 2018. **17**(2): p. 52-55.
125. Friedland-Little, J.M., R.J. Gajarski, and K.R. Schumacher, *Dopamine as a potential rescue therapy for refractory protein-losing enteropathy in Fontan-palliated patients*. Pediatr Transplant, 2017. **21**(4).
126. Yi, T., et al., *Impact of Time Interval Between Glenn and Fontan Procedures on Fontan Operative and Long-Term Follow-up Results*. Pediatr Cardiol, 2019. **40**(4): p. 705-712.
127. West, C., et al., *Right Ventricular Dominance Is Associated With Inferior Outcomes After the Extracardiac Fontan*. World J Pediatr Congenit Heart Surg, 2019. **10**(4): p. 416-423.
128. Powell, A.J., et al., *Perioperative risk factors for development of protein-losing enteropathy following a Fontan procedure*. Am J Cardiol, 2001. **88**(10): p. 1206-9.
129. Mair, R., et al., *Right ventricular to pulmonary artery conduit instead of modified Blalock-Taussig shunt improves postoperative hemodynamics in*

- newborns after the Norwood operation. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2003. **126**(5): p. 1378-84.
130. Wong, J., et al., *Right ventricular morphology and function following stage I palliation with a modified Blalock-Taussig shunt versus a right ventricle-to-pulmonary artery conduit*. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2017. **51**(1): p. 50-57.
  131. Shiraishi, S., et al., *Impact of age at bidirectional cavopulmonary anastomosis on haemodynamics after Fontan operation*. *Cardiol Young*, 2018. **28**(12): p. 1436-1443.
  132. Ono, M., et al., *Long-term outcome of preadolescents, adolescents, and adult patients undergoing total cavopulmonary connection*. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2018. **156**(3): p. 1166-1176.e4.
  133. Ono, M., et al., *Impact of early Fontan completion on postoperative outcomes in patients with a functional single ventricle*. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2017. **51**(5): p. 995-1002.
  134. Ovroutski, S., et al., *Absence of pulmonary artery growth after fontan operation and its possible impact on late outcome*. *Ann Thorac Surg*, 2009. **87**(3): p. 826-31.
  135. King, G., et al., *Atrioventricular Valve Failure in Fontan Palliation*. *J Am Coll Cardiol*, 2019. **73**(7): p. 810-822.
  136. Egbe, A.C., et al., *Venous congestion and pulmonary vascular function in Fontan circulation: Implications for prognosis and treatment*. *Int J Cardiol*, 2018. **271**: p. 312-316.
  137. Rodriguez de Santiago, E., et al., *Fontan protein-losing enteropathy is associated with advanced liver disease and a proinflammatory intestinal and systemic state*. *Liver Int*, 2020. **40**(3): p. 638-645.
  138. Atz, A.M., et al., *Late status of Fontan patients with persistent surgical fenestration*. *J Am Coll Cardiol*, 2011. **57**(24): p. 2437-43.
  139. Hsia, T.Y., et al., *Effect of fenestration on the sub-diaphragmatic venous hemodynamics in the total-cavopulmonary connection*. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2001. **19**(6): p. 785-92.
  140. Puelz, C., et al., *A computational study of the Fontan circulation with fenestration or hepatic vein exclusion*. *Comput Biol Med*, 2017. **89**: p. 405-418.
  141. Rijnberg, F.M., et al., *Energetics of Blood Flow in Cardiovascular Disease: Concept and Clinical Implications of Adverse Energetics in Patients With a Fontan Circulation*. *Circulation*, 2018. **137**(22): p. 2393-2407.
  142. Tang, E., et al., *Haemodynamic impact of stent implantation for lateral tunnel Fontan stenosis: a patient-specific computational assessment*. *Cardiol Young*, 2016. **26**(1): p. 116-26.
  143. Tang, E., et al., *Effect of Fontan geometry on exercise haemodynamics and its potential implications*. *Heart*, 2017. **103**(22): p. 1806-1812.
  144. Watrous, R.L. and A.J. Chin, *Model-Based Comparison of the Normal and Fontan Circulatory Systems: Part I: Development of a General Purpose, Interactive Cardiovascular Model*. *World J Pediatr Congenit Heart Surg*, 2014. **5**(3): p. 372-84.
  145. Watrous, R.L. and A.J. Chin, *Model-Based Comparison of the Normal and Fontan Circulatory Systems-Part III*. *World J Pediatr Congenit Heart Surg*, 2017. **8**(2): p. 148-160.
  146. Chin, A.J. and R.L. Watrous, *Model-Based Comparison of the Normal and Fontan Circulatory Systems-Part II: Major Differences in Performance Characteristics*. *World J Pediatr Congenit Heart Surg*, 2015. **6**(3): p. 360-73.

147. Conover, T., et al., *An interactive simulation tool for patient-specific clinical decision support in single-ventricle physiology*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2018. **155**(2): p. 712-721.
148. Meoli, A., et al., *A multiscale model for the study of cardiac biomechanics in single-ventricle surgeries: a clinical case*. Interface Focus, 2015. **5**(2): p. 20140079.
149. Rijnberg, F.M., et al., *Tornado-like flow in the Fontan circulation: insights from quantification and visualization of viscous energy loss rate using 4D flow MRI*. Eur Heart J, 2019.
150. Lo Rito, M., et al., *Chylothorax and pleural effusion in contemporary extracardiac fenestrated fontan completion*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2018. **155**(5): p. 2069-2077.
151. Ono, M., et al., *Predicted clinical factors associated with the intensive care unit length of stay after total cavopulmonary connection*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2018.
152. Mohanakumar, S., et al., *Morphology and Function of the Lymphatic Vasculature in Patients With a Fontan Circulation*. Circ Cardiovasc Imaging, 2019. **12**(4): p. e008074.



## **E DANKSAGUNG**

Danke an meinen Doktorvater und meine Betreuer, dass sie mich stets unterstützt haben und diese Arbeit trotz aller Schwierigkeiten nie aufgegeben haben.

Danke an meine Freunde, die mir stets ein großer Rückhalt waren.

Ein spezieller Dank gilt meiner Familie, die mich auf jedem Schritt begleitet hat und ohne die ich nie so weit gekommen wäre.

## **F EIDESSTATLICHE VERSICHERUNG**

Fischer, Fine

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel Perioperative Risikofaktoren für das Auftreten einer Protein-Losing-Enteropathie nach Fontan-Operation am Klinikum der Universität München, selbstständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Garmisch-Partenkirchen, den 17.05.2021

Fine Fischer